

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Antrend 15 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 15 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Tabletka zawiera 126 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze skośnymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „B” i „19” po obu stronach linii podziału na jednej stronie, gładkie z drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.

Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt należy przyjmować w pojedynczej dawce podczas posiłku, popijając wodą lub innym płynem.

Przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce terapeutycznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Należy okresowo kontrolować odpowiedź na leczenie i ustąpienie objawów szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

*Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów:* 7,5 mg na dobę (pół tabletki 15 mg). W przypadku braku skuteczności terapeutycznej dawka preparatu może zostać zwiększona do 15 mg na dobę (jedna tabletki 15 mg).

*Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa:* 15 mg na dobę (patrz również „Szczególne grupy pacjentów”)

Po uzyskaniu skuteczności terapeutycznej dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg na dobę (pół tabletki 15 mg).

**NIE NALEŻY STOSOWAĆ DAWKI DOBOWEJ WIĘKSZEJ NIŻ 15 mg.**

### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku i ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2):*  
Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych powinni rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2)*

U pacjentów dializowanych z powodu ciężkiej niewydolności nerek nie należy podawać dawki większej niż 7,5 mg na dobę.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/minutę). (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, ale niedializowani patrz punkt 4.3).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)*

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. (Pacjenci z ciężkim zaburzeniem wątroby patrz punkt 4.3).

*Dzieci i młodzież*

Antrend jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Antrend jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 Ciąża i karmienie piersią);
- dzieci i młodzież w wieku do 16 lat;
- nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub nadwrażliwość na leki o podobnym działaniu tj. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy. Leku Antrend nie należy podawać pacjentom, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ, występują objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka;
- wystąpienie w wywiadzie krwawienia z przewodu pokarmowego lub jego perforacji, które były związane z uprzednim stosowaniem leków z grupy NLPZ;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka (wystąpienie dwóch lub więcej potwierdzonych różnych zdarzeń związanych z owrzodzeniem lub krwawieniem);
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- ciężka niedializowana niewydolność nerek;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie w przeszłości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub inne krwawienia;
- ciężka niewydolność serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce terapeutycznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana maksymalna dawka dobową preparatu w przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego. Nie należy jednocześnie stosować innych leków z grupy NLPZ, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia toksyczności, przy braku dowodów dotyczących korzyści terapeutycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania preparatu Antrend i innych leków z grupy NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2.

Meloksykam nie jest odpowiedni dla pacjentów wymagających leczenia ostrego bólu.

W przypadku braku poprawy po kilku dniach, należy ponownie ocenić kliniczną korzyść dla pacjenta wynikającą z leczenia.

Przed rozpoczęciem podawania meloksykamu należy upewnić się czy występujące u pacjenta w przeszłości: zapalenie błony śluzowej przełyku, żołądka i (lub) wrzodów żołądka zostały całkowicie wyleczone. Rutynowo należy zwrócić uwagę na wystąpienie wyżej wymienionych zaburzeń u pacjentów leczonych meloksykamem.

#### ***Wpływ na przewód pokarmowy***

W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji, które mogą być nawet śmiertelne, z wystąpieniem lub bez objawów ostrzegawczych bądź podobnych ciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych występujących w przeszłości.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie powikłane krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną. U tych pacjentów należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłaniającymi błonę śluzową (np. misoprostol lub inhibitory pompy protonowej). Podobne postępowanie wskazane jest również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek aspiryny lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz niżej i punkt 4.5).

Pacjenci z zatruciami żołądkowo-jelitowymi w wywiadzie, szczególnie w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie, niepokojące objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie), szczególnie na początku leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko choroby wrzodowej lub krwawienia, takich jak doustne kortykosteroidy, heparyna stosowana w leczeniu lub podawana pacjentom w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy podawany w dawkach przeciwzapalnych ( $\geq 1$  g jako pojedyncza dawka lub  $\geq 3$  g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.5).

W przypadku, gdy u pacjenta przyjmującego lek Antrend wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowa lek należy odstawić.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z innymi zaburzeniami żołądka i jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) ponieważ istniejąca choroba może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8 – działania niepożądane).

#### ***Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe***

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ. Monitorowanie kliniczne ciśnienia krwi u pacjentów z grupy ryzyka jest wskazane na początku leczenia, szczególnie po rozpoczęciu podawania meloksykamu.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni meloksykamem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

### ***Reakcje skórne***

Po podaniu meloksykamu odnotowano występowanie reakcji skórnych zagrażających życiu: zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS Stevens-Johnson syndrome), złuszczone zapalenie skóry i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN toxic epidermal necrolysis).

Należy poinformować pacjentów o objawach skórnych reakcji oraz obserwować uważnie pacjentów pod kątem oznak tych reakcji.

Ryzyko wystąpienia SJS, złuszczonego zapalenia skóry lub TEN jest największe w pierwszym miesiącu leczenia.

Należy przerwać stosowanie produktu Antrend w przypadku pojawienia się objawów SJS, złuszczonego zapalenia skóry lub TEN (np. postępującej wysypki skórnej, często z pęcherzykami lub zmianami dotyczącymi błon śluzowych), lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Najlepsze rezultaty opanowania SJS, złuszczonego zapalenia skóry i TEN wynikają z wczesnej diagnozy i natychmiastowego przerwania podawania produktu, im szybciej tym lepsze prognozowanie.

Jeśli u pacjenta wystąpił SJS, złuszczone zapalenie skóry lub TEN po podaniu meloksykamu, produktu Antrend nie stosować nigdy u pacjenta ponownie.

Należy przerwać stosowanie meloksykamu jeśli wystąpią pierwsze objawy wysypki skórnej, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inne oznaki nadwrażliwości.

### ***Parametry czynności wątroby i nerek***

Tak jak w większości innych leków z grupy NLPZ, opisywano sporadycznie zwiększenie w surowicy krwi aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynności wątroby, a także kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, jak również innych zmian wskaźników badań laboratoryjnych. W większości przypadków wzrosty te były przemijające i nieznaczne. W razie wystąpienia znacznych i długotrwałych zmian należy przerwać stosowanie leku Antrend i wykonać odpowiednie badania.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

Leki z grupy NLPZ hamują syntezę prostaglandyn nerkowych, które odgrywają pomocniczą rolę w utrzymywaniu przepływu krwi przez nerki. NLPZ mogą wywoływać dekompensację czynności nerek poprzez zmniejszenie szybkości przepływu krwi przez nerki. Jest to zależne od zastosowanej dawki leku. Przy rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki leku zaleca się uważne monitorowanie wydalania moczu i czynności nerek u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- podeszły wiek;
- jednoczesne stosowanie m. in. inhibitorów ACE (inhibitorów konwertazy angiotensyny), antagonistów receptora angiotensyny II, sartanów, leków moczopędnych (patrz punkt 4.5);
- zmniejszenie objętości krwi krążącej (z dowolnych przyczyn);
- zastoinowa niewydolność serca;
- zaburzenia czynności nerek;
- zespół nerczycowy;
- nefropatia toczniowa;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (albumina w osoczu <25 g/l lub wynik w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ).

W rzadkich przypadkach NLPZ mogą wywoływać śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerek lub zespół nerczycowy.

Dawkowanie u pacjentów w schyłkowym stadium niewydolności nerek, u których stosowana jest hemodializa, nie powinno być większe niż 7,5 mg. Nie ma potrzeby zmniejszania dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi więcej niż 25 ml/min.).

### ***Zatrzymanie sodu, potasu i wody***

Podczas przyjmowania leków z grupy NLPZ może nastąpić zatrzymanie w organizmie sodu, potasu lub wody i zaburzenie działania leków moczopędnych. Ponadto, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktów stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (patrz punkt 4.5). W konsekwencji, u wrażliwych pacjentów może nasilić się lub zaostrzyć obrzęk, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Z tego względu wymagane jest monitorowanie stanu klinicznego pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.2 i 4.3).

### ***Hiperkaliemia***

Hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne stosowanie leków podnoszących stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie monitorować stężenie potasu.

### ***Inne ostrzeżenia i środki ostrożności***

Pacjenci w podeszłym wieku, osłabieni, o lżejszej budowie ciała, mogą wykazywać gorszą tolerancję działań niepożądanych i wymagają ścisłej kontroli lekarskiej. Podobnie jak podczas stosowania innych leków z grupy NLPZ, konieczna jest zwiększona ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek, wątroby i serca. U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Antrend, tak jak wszystkie inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy współistniejącej infekcji.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn, może prowadzić do zaburzeń płodności i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet z zaburzeniami płodności lub przechodzących badania przyczyn niepłodności należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Preparat zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

*Inne leki z grupy NLPZ i kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  g/dobę:*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania innych leków z grupy NLPZ włącznie z kwasem acetylosalicylowym, podawanych w dawkach przeciwzapalnych ( $\geq 1$  g dawka pojedyncza lub  $\geq 3$  g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.4).

Podanie jednocześnie kilku leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko choroby wrzodowej przewodu pokarmowego i krwawienia w wyniku synergistycznego działania.

*Kortykosteroidy (np. glikokortykoidy):*

Należy ostrożnie stosować jednocześnie z kortykosteroidami ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub choroby wrzodowej.

*Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowane u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych:*

Zwiększają znacznie ryzyko krwawienia poprzez hamowanie czynności płytek i uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe takich leków jak warfaryna (patrz punkt 4.4.). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktów z grupy NLPZ oraz przeciwzakrzepowych lub heparyny u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawce leczniczej (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach, heparynę należy stosować ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia.

Jeśli uniknięcie jednoczesnego stosowania tych leków nie jest możliwe, należy ściśle monitorować wskaźnik INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany – International Normalized Ratio).

*Leki trombolityczne i leki antyagregacyjne:*

Zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego wynikające z zahamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego.

*Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):*

Zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:*

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i innych leków hamujących cyklooksygenazę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (szczególnie u pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek) może powodować zaostrzenie objawów zaburzenia czynności nerek włącznie z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj odwracalna. W związku z tym należy ostrożnie stosować leczenie skojarzone, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne):*

Podobnie jak w powyższych przypadkach, możliwe jest zmniejszenie skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego leków beta-adrenolitycznych (przez hamowanie syntezy prostaglandyn działających rozkurczająco na naczynia).

*Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):*

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny z powodu wpływu na prostaglandyny nerkowe. Podczas leczenia skojarzonego zaleca się obserwację czynności nerek. Kontrola czynności nerek zalecana jest szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

*Wkładki wewnątrzmaciczne:*

Istnieją doniesienia, że leki z grupy NLPZ zmniejszają skuteczność wkładek wewnątrzmacicznych. Odnotowano zmniejszenie skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ, jednak wymaga to dalszych badań.

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków

*Lit*

Stwierdzono, że leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszone wydalanie litu przez nerki), który może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności zastosowania leczenia skojarzonego zaleca się dokładną kontrolę stężenia litu w osoczu na początku leczenia, ciągłego dostosowywania dawkowania i kontrolę po odstawieniu meloksykamu.

*Metotreksat*

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, przez co zwiększa się jego stężenie w osoczu. Dlatego nie jest zalecane leczenie skojarzone z lekami z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4). U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu, szczególnie z zaburzeniami czynności nerek, istnieje również ryzyko, że metotreksat może spowodować interakcje z lekami z grupy NLPZ. W przypadku leczenia skojarzonego konieczna jest obserwacja wskaźników morfologii krwi i wskaźników czynności nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić w sytuacjach, gdy metotreksat podawany jest jednocześnie z lekami z grupy NLPZ w ciągu trzech dni, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia metotreksatu i zwiększenie jego działania toksycznego.

Pomimo, że farmakokinetyka metotreksatu (w dawkach 15mg/tydzień) nie zmienia się pod wpływem skojarzonego podawania meloksykamu, to jednak należy zawsze mieć na uwadze możliwość znacznego zwiększenia toksyczności hematologicznej metotreksatu po podaniu leków z grupy NLPZ (patrz wyżej) (patrz punkt 4.8).

#### Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu

##### *Cholestyramina*

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, co powoduje zwiększenie klirensu meloksykamu o 50% i skrócenie okresu półtrwania do  $13 \pm 3$  godz. Ta interakcja ma znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z podawanymi jednocześnie lekami zubożniającymi, cymetydyną i digoksyną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia poronień oraz wad wrodzonych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ogólne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych serca i naczyń zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Ryzyko najpewniej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem okresu leczenia. Wykazano, że podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie częstości poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie embrionów.

Ponadto u zwierząt, którym w okresie organogenezy podawano inhibitory syntezy prostaglandyn stwierdzono zwiększoną częstość występowania różnego rodzaju wad wrodzonych, w tym sercowo-naczyniowych. Nie należy stosować meloksykamu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to niezbędne. Jeżeli meloksykam jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować możliwie najmniejszą dawkę i możliwie najkrótszy okres leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić

\*płód na:

- toksyczność sercowo-płucną (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek, mogące rozwinąć się do niewydolności nerek z małowodziem.

\*matkę i noworodka, pod koniec ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia poporodowego – działanie przeciwapagregacyjne mogące wystąpić nawet przy bardzo niskich dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie akcji porodowej.

Z tego względu meloksykam jest absolutnie przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

##### Karmienie piersią

Chociaż brak dostępnych danych dotyczących meloksykamu, wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania tych leków u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny i opisane działania niepożądane meloksykam prawdopodobnie nie ma wpływu na te zdolności lub jego wpływ jest niewielki. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia lub senności, zawrotów

głowy lub innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### a) Opis ogólny

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4). W związku z zastosowaniem NLPZ zgłaszano przypadki obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, czasami nawet śmiertelne, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu leku odnotowano: nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, bóle brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowano przypadki zapalenia błony śluzowej żołądka.

Częstość występowania działań niepożądanych podana poniżej oparta jest na częstotliwości występowania w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia wynosił przynajmniej 14 dni. Dane są oparte na badaniach klinicznych, w których wzięło udział 15197 pacjentów, leczonych doustnie dawkami 7,5 mg lub 15 mg meloksykamu na dobę w postaci tabletek lub kapsułek, przez okres do jednego roku.

Poniżej uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania meloksykamu po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania w oparciu o poniższy podział: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### b) Tabela działań niepożądanych

###### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość  
Rzadko: Zaburzenia liczby krwinek (w tym różnice w liczbie białych krwinek), leukopenia, trombocytopenia

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy (patrz punkt c).

###### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości inne niż reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne  
Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

###### Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zaburzenia nastroju, bezsenność i koszmary senne  
Częstość nieznana: Stan oszołomienia, dezorientacja

###### Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy  
Niezbyt często: Zawroty głowy, senność

###### Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek



#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy  
Rzadko: Szumy uszne

#### Zaburzenia serca

Rzadko: Kołatanie serca  
Obserwowano niewydolność serca w związku z leczeniem produktami z grupy NLPZ.

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Zwiększone ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4), zaczerwienienie twarzy

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Astma u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka  
Niezbyt często: Krwawienie utajone lub makroskopowe z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu  
Rzadko: Zapalenie okrężnicy, choroba wrzodowa żołądka, zapalenie przełyku  
Bardzo rzadko: Perforacja przewodu pokarmowego  
Częstość nieznana: Zapalenie trzustki  
Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja przewodu pokarmowego, mogą być czasami ciężkie i potencjalnie śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)  
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka  
Rzadko: Pokrzywka  
Bardzo rzadko: Pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy.  
Obserwowano ciężkie skórne reakcje niepożądane: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczno-rozplywna martwica naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).  
Częstość nieznana: Nadwrażliwość na światło słoneczne

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika w surowicy)  
Bardzo rzadko: Ostra niewydolność nerek szczególnie u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych.

#### *c) Informacje o ciężkich i (lub) często występujących działaniach niepożądanych*

Opisano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami mielotoksycznymi (patrz punkt 4.5).

*d) Działania niepożądane nie obserwowane dotychczas w odniesieniu do produktu, jednak ogólnie uznawane za związane ze stosowaniem innych związków z tej samej grupy leków*

Zaburzenia czynności nerek mogące prowadzić do ostrej niewydolności nerek: odnotowano przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerek, zespół nerczycowy (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania leków z grupy NLPZ ograniczają się zazwyczaj do senności, letargu, nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu i przemijają w wyniku odpowiedniego leczenia. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, ciężkiej niewydolności nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresji oddechowej, śpiączki, drgawek, zapaści krążeniowej i zatrzymania czynności serca. Odnotowano również występowanie reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, które mogą również wystąpić po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania leków z grupy NLPZ pacjentów należy leczyć objawowo i podtrzymująco. Badania kliniczne wykazały, że cholestyramina w dawce 4 g podawana trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy.  
Kod ATC: M 01 AC 06.

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) należący do oksykamów, o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało potwierdzone na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ jego dokładny mechanizm działania nie jest znany. Jednakże znany jest przynajmniej jeden mechanizm działania wspólny dla wszystkich leków z grupy NLPZ (włącznie z meloksykmem) tj. hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów zapalenia.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co ma odzwierciedlenie w całkowitej biodostępności wynoszącej 89% po podaniu doustnym (kapsułki). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2 godzinach dla zawiesiny i po 5 do 6 godzinach dla postaci doustnych (kapsułek i tabletek). Po wielokrotnym podaniu stan stacjonarny osiąga się w ciągu 3 do 5 dni. Pojedyncze podanie prowadzi do uzyskania stężenia w osoczu w zakresie od 0,4 do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg i od 0,8 do 2,0 µg/ml dla dawki 15 mg (odpowiednio  $C_{min}$  i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym). Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym meloksykam osiąga po 5 do 6 godzinach dla tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Długotrwałe podawanie preparatu, dłużej niż rok, wywołuje stężenia preparatu podobne do stężeń

obserwowanych podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego. Przyjmowany pokarm nie wpływa na wchłanianie meloksykamu.

#### Dystrybucja

Meloksykam wiąże się bardzo silnie z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej osiągając wartość połowy stężeń w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała i wynosi średnio 11 litrów. Zmienność osobnicza kształtuje się na poziomie 30 do 40%.

#### Biotransformacja

Meloksykam podlega znacznej biotransformacji w wątrobie. Zidentyfikowano w moczu 4 różne nieaktywne farmakodynamicznie metabolity meloksykamu. Główny metabolit to 5'-karboksymeloksykam (60% dawki) powstaje w wyniku utlenienia metabolitu pośredniego 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest również wydalany w mniejszym stopniu (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazowa organizmu odpowiada prawdopodobnie za dwa pozostałe metabolity, które przekształcają odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

#### Eliminacja

Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów w równym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dobowej dawki jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej, podczas gdy jedynie śladowe ilości substancji macierzystej są wydalane w moczu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

#### Liniowość/ nieliniowość

Po doustnym lub domięśniowym podaniu dawek leczniczych 7,5 mg oraz 15 mg meloksykam wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Niewydolność wątroby/nerek*

Na farmakokinetykę meloksykamu nie wywierają wpływu łagodna lub umiarkowana niewydolność wątroby lub nerek. W końcowej fazie niewydolności nerek, gdy zwiększona jest objętość dystrybucji, nie należy stosować dawki większej niż 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens osoczowy w stanie stacjonarnym był nieznacznie mniejszy niż u pacjentów młodszych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil toksykologiczny meloksykamu w badaniach przedklinicznych był identyczny jak innych leków z grupy NLPZ: owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego, brodawkowa martwica nerek u dwóch gatunków zwierząt przyjmujących długotrwale meloksykam w wysokich dawkach. Badania wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały zmniejszenie owulacji i hamowanie implantacji zarodków oraz działania embriotoksyczne (zwiększenie resorpcji) po doustnym podaniu dawek działających toksycznie u matki od 1mg/kg i wyższych.

Nie zaobserwowano działania teratogennego na reprodukcję szczurów i królików po doustnym podaniu dawek 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików.

Zastosowano w badaniach dawki przekraczające dawki terapeutyczne (7,5 mg do 15 mg) w zakresie od 5 do 10 razy większe od dawki podstawowej wyrażone w mg/kg (człowiek ważący 75 kg). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn opisywano pod koniec ciąży działanie fetotoksyczne. Nie zaobserwowano działań mutagennych ani *in vitro* ani *in vivo*. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podawaniu dawek znacznie przekraczających dawki lecznicze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Al, opakowania po 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 lub 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nord Farm Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 37 lok. 2.43  
02-672 Warszawa

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14840

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2017