CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noflamen, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg meloksykamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 28,50 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte, okrągłe, płaskie, niemal bezwonne tabletki o fazowanych brzegach, z wytłoczoną literą E i kodem 362 po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.
- Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Działania niepożądane można zminimalizować stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas, niezbędny do opanowania objawów (patrz punkt 4.4). Należy okresowo oceniać stan pacjenta pod względem złagodzenia objawów i odpowiedzi na leczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Zaostrzenie osteoartrozy: 7,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 15 mg.
Reumatoidalne zapalenie stawów: 15 mg na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na lek dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg na dobę.
Zesztywniające zapalenie stawów: 15 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi pacjenta na lek, dawka może być zmniejszona do 7,5 mg na dobę.

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI DOBOWEJ 15 mg.
Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2)
Zalecana dawka dobowa w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych leku powinni rozpoczynać leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 5.2)
U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek, dawka dobowa produktu leczniczego nie powinna przekraczać 7,5 mg na dobę.
U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (np. pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/min) nie ma potrzeby zmniejszenia dawki (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, nieleczeni dializami patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Noflamen jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Zalecana maksymalna dawka stosowana w leczeniu młodzieży wynosi 0,25 mg/kg mc.

Sposób podawania
Podanie doustne.

Całą dawkę dobową należy podawać w pojedynczej dawce raz na dobę.
Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, popijając wodą lub innym płynem.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;

- nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu np. NLPZ, kwas acetylosalicylowy. Może wystąpić alergia krzyżowa na kwas acetylosalicylowy i inne leki z grupy NLPZ. Meloksykamu nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono astmę, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywkę po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ,
- ciężka niewydolność serca,
- czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienia (dwa lub więcej odrębnych, potwierdzonych epizodów krwawienia lub owrzodzenia),
- krwawienia lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie w związku ze stosowanym wcześniej leczeniem lekami z grupy NLPZ,
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby,
- ciężka niewydolność nerek nieleczona dializami,
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat,
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie naczyń mózgowych w wywiadzie i inne

- nieprawidłowe krwawienia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy okres czasu, niezbędny do ustąpienia objawów (patrz punkt 4.2 i potencjalne ryzyko dotyczące układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego, opisane poniżej). W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie zaleca się przekraczać zalecanej dawki dobowej, ani nie należy włączać do terapii dodatkowo leków z grupy NPLZ, ponieważ może to zwiększyć toksyczne działanie produktu leczniczego, podczas gdy korzyści terapeutyczne takiego leczenia nie zostały udowodnione.

Należy unikać stosowania meloksykamu jednocześnie z innymi NLPZ (w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2).

Meloksykam nie jest odpowiedni do stosowania w leczeniu pacjentów, którzy wymagają łagodzenia ostrego bólu.

Należy ponownie ocenić korzyści kliniczne wynikające z leczenia, jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie w ciągu kilku dni.

Należy sprawdzić czy u pacjenta kiedykolwiek występowało zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) owrzodzenie żołądka, aby zapewnić ich całkowite wyleczenie przed rozpoczęciem terapii meloksykamen. Należy zawsze uwzględnić możliwość nawrotu u pacjentów leczonych meloksykamem, u których w przeszłości występowały powyższe schorzenia.

Zaburzenia przewodu pokarmowego
W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą być nawet śmiertelne, z lub bez objawów ostrzegawczych, bądź podobnych zdarzeń dotyczących żołądka i jelit występujących w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną.
U tych pacjentów należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej), jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których wystąpiło działanie toksyczne na przewód pokarmowy w wywiadzie, szczególnie w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie), w szczególności na początku leczenia.

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, heparyna, podawane w geriatrii, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy podawany w dawkach działających przeciwzapalnie ($\geq$ 500 mg dawka jednorazowa lub $\geq$ 3 g całkowita dawka dobowa) (patrz punkt 4.5).

W przypadku, gdy u pacjenta otrzymującego meloksykam wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z zaburzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie (zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ istniejąca choroba może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami, które były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia.

U pacjentów z grupy ryzyka zalecana jest obserwacja kliniczna ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ, w tym meloksykamu (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

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

Reakcje skórne
- Rzadko w związku ze stosowaniem meloksykamu opisywano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.
- Pacjentów należy poinformować o objawach oraz starannie obserwować pod katem reakcji skórnych, Największe ryzyko takich reakcji występuje w pierwszych tygodniach leczenia.
- Jeśli wystąpią objawy zespołu Stevensa Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (np. silna wysypka skórna, często z pęcherzami i zmiany chorobowe błon śluzowej meloksykam należy odstawić.
- Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka przynosi wczesne zdiagnozowanie i odstawienie każdego podejrzanego produktu leczniczego. Wczesne zaprzestanie przyjmowania produktu wiąże się z lepszą prognozą.
- Jeśli zespół Stevensa Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka rozwinęły się w związku ze stosowaniem meloksykamu, nigdy nie wolno u tych pacjentów ponownie rozpoczynać leczenia meloksykamem.

Parametry wątrobowe i czynność nerek
Tak jak dla większości innych leków z grupy NLPZ opisywano sporadyczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi oraz zmiany innych wskaźników czynności wątroby, jak również zwiększenie kreatyniny w osoczu, azotu mocznikowego we krwi oraz inne zaburzenia w badaniach laboratoryjnych. W większości przypadków zwiększenie to było przemijające i nieznacznie powyżej wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznych i długotrwałych zmian należy odstawić meloksykam i prowadzić kontrolę nieprawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby i nerek.

Niewydolność nerek
Ponieważ NLPZ hamują syntezę prostaglandyn nerkowych, mogą wywołać czynnościową niewydolność nerek w związku ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki. Takie zdarzenie niepożądane jest zależne od dawki. Zalecane jest dokładne monitorowanie diurezy i czynności nerek na początku leczenia i po zwiększeniu dawki u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:
- podeszły wiek
- jednoczesne leczenie inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, sartanami, diuretykami (patrz punkt 4.5)
- hipowolemia (niezależnie od przyczyny)
- zastoinowa niewydolność serca
- niewydolność nerek
- zespół nerczycowy
- nefropatia toczniowa
- ciężkie schorzenie wątroby (albumina surowicy <25 g/l lub wynik Child-Pugh ≥ 10)

W rzadkich przypadkach NLPZ mogą wywoływać śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerek oraz zespół nerczycowy.
Nie należy przekraczać dawki 7,5 mg meloksykamu u pacjentów z końcową fazą niewydolności nerek leczonych hemodializami. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (tj. u pacjentów z klirensem kreatyniny >25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody
Stosowanie NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody oraz zaburzać wydalanie sodu z moczem, wywołane przez leki moczopędne i w konsekwencji może pogorszyć stan pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem (patrz punkt 4.5). W rezultacie u wrażliwych pacjentów mogą wystąpić lub ulec zaostrzeniu obrzęk, zaburzenia serca i nadciśnienie. Kontrola kliniczna jest konieczna u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia
Cukrzyca lub jednoczesne leczenie, które zwiększa stężenie potasu we krwi może sprzyjać rozwojowi hiperkaliemii (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

Jednoczesne stosowanie z pemetreksedem
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek należy zaprzestać podawania meloksykamu co najmniej na 5 dni przed, w czasie i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów o lżejszej budowie ciała lub pacjentów osłabionych, dlatego tacy pacjenci wymagają ścisłej kontroli. 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 lub serca. U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem NLPZ jest większa, szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).
Meloksykam podobnie jak inne NLPZ może maskować objawy istniejącego zakażenia.

Stosowanie meloksykamu może mieć wpływ na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub będących w trakcie leczenia z powodu niepłodności należy rozważyć odstawienie meloksykamu (patrz punkt 4.6).

Tabletki Noflamen, 15 mg zawierają 28,50 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji były prowadzone wyłącznie u dorosłych.

Ryzyko związane z hiperkaliemią:
Pewne produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą sprzyjać wystąpieniu hiperkaliemii: sole potasu, diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane heparyny, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.
Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności innych czynników.
Ryzyko jej wystąpienia jest wyższe, gdy ww. produkty lecznicze są podawane jednocześnie z meloksykamem.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne leki z grupy NLPZ i salicylany (w tym kwas acetylosalicylowy):
Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawkach $\geq$ 500 mg dawka jednorazowa lub $\geq$3 g całkowita dawka dobowa (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)
Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami wymaga ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko krwawień lub owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego.

Leki przeciwzakrzepowe i heparyna podawane pacjentom geriatrycznym lub w dawkach terapeutycznych
Zwiększone ryzyko krwawień, poprzez hamowanie czynności płytek krwi oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie NLPZ , leków przeciwzakrzepowych i heparyny podawanych pacjentom geriatrycznym lub w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.4).
W pozostałych przypadkach stosowania heparyny (np. w dawkach profilaktycznych) konieczne jest zachowanie ostrożności z uwagi na zwiększone ryzyko krwawień.
W pozostałych przypadkach stosowania heparyny konieczna jest ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.
Wymagana jest ścisła kontrola parametru INR, jeśli okaże się, że uniknięcie takiego leczenia skojarzonego jest niemożliwe.

Leki trombolityczne i przeciwpłytkowe
Zwiększone ryzyko krwawienia, poprzez zatrzymanie czynności płytek krwi oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI)
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE) i antagoniści angiotensyny II:
Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i dalsze kontrole przeprowadzane okresowo (patrz również punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne):
Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (spowodowane zahamowaniem syntezy prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus)
Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne cyklosporyny z powodu swojego wpływu na prostaglandyny nerkowe. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się dokładną kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Deferazyroks
Jednoczesne podawanie meloksykamu i deferazyroksu może zwiększać ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Lit
Stwierdzono, że leki z grupy NLPZ powodują zwiększenie stężenia litu w osoczu (spowodowane zmniejszonym wydalaniem litu z moczem), co może doprowadzić do osiągnięcia wartości toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy dokładnie monitorować stężenia litu w osoczu po rozpoczęciu leczenia, po zmianie dawkowania oraz po zakończeniu leczenia meloksykamem.

Metotreksat
NLPZ mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu przez kanaliki nerkowe zwiększając przez to stężenie metotreksatu w osoczu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków NLPZ u pacjentów leczonych dużymi dawkami metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).
Ryzyko interakcji metotreksatu z lekami z grupy NLPZ należy również rozważyć u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku gdy takie leczenie skojarzone okaże się konieczne należy monitorować wskaźniki morfologii krwi oraz czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy NLPZ i metotreksat są podawane jednocześnie przez 3 dni, w ciągu których stężenie metotreksatu w osoczu może zwiększyć się i spowodować zwiększoną toksyczność.
Chociaż jednoczesne stosowanie meloksykamu nie wpływa znacząco na farmakokinetykę metotreksatu (w dawce 15 mg/tydzień), należy uwzględnić, że NLPZ mogą zwiększyć hematologiczną toksyczność metotreksatu (patrz powyżej). (Patrz punkt 4.8).

Pemetreksed
W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu i pemetreksedu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 45 do 79 ml/min.), należy przerwać podawanie meloksykamu na 5 dni przed, w dniu podania i 2 dni po podaniu pemetreksedu. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu, pacjent powinien być dokładnie monitorowany, zwłaszcza w zakresie mielosupresji i działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min.) jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu nie jest zalecane.
U pacjentów z normalną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min.), dawki 15 mg meloksykamu mogą zmniejszać wydalanie pemetreksedu i w konsekwencji zwiększać częstość jego działań niepożądanych. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania 15 mg meloksykamu jednocześnie z pemetreksedem u pacjentów z normalną czynnością nerek(klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min.).

Interakcje farmakokinetyczne:Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę meloksykamu

Cholestyramina
Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego, w związku z czym klirens meloksykamu zwiększa się o 50% a okres półtrwania zmniejsza się do 13±3 godzin. Powyższa interakcja jest klinicznie znacząca.
Brak odpowiednich danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji lek-lek na temat jednoczesnego stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy, cymetydyny i digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień i wad wrodzonych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ogólne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych serca i naczyń zwiększyło się z mniejszego niż 1% aż do około 1,5%. Ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i długości okresu leczenia. Wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie 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 czas leczenia.
W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić
*płód na:
- działanie uszkadzające serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- zaburzenie czynności nerek może rozwinąć się do niewydolności nerek z małowodziem

*matkę i noworodka, pod koniec ciąży na:
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia
- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie lub wydłużenie akcji porodowej.

Z tego względu meloksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią
Pomimo, że nie istnieją specyficzne dane dla meloksykamu, to wiadomo, że NLPZ przenikają do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność
Stosowanie meloksykamu, podobnie jak każdego innego leku hamującego cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu meloksykamu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny i opisane działania niepożądane taki wpływ produktu leczniczego nie jest możliwy. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn jeśli wystąpią zaburzenia widzenia, senność, zawroty głowy lub inne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

4.8 Działania niepożądane

a) Ogólny opis

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i przez długi okres czas) może się wiązać z niewielkim zwiększeniem ryzyka epizodów zakrzepów tętniczych (np. zawałów serca czy udarów mózgu) (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacje lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami nawet śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego odnotowano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowywano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zgłaszano przypadki skórnych ciężkich działań niepożądanych (ang. SCARs): zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego jest oparta na zgłoszeniach z 27 badań klinicznych, w których okres leczenia wynosił co najmniej 14 dni. Poniższe dane oparte są na badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 15197 pacjentów leczonych doustnie dawkami meloksykamu 7,5 mg lub 15 mg na dobę w postaci tabletek lub kapsułek przez okres do jednego roku. Do otrzymanych wyników włączone zostały działania niepożądane, które mogą być związane przyczynowo ze stosowaniem meloksykamu.

Działania niepożądane zostały uporządkowane z uwzględnieniem częstości występowania według następującej klasyfikacji: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych)

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: nieprawidłowa liczba krwinek (w tym krwinek białych), leukopenia, trombocytopenia.
Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy (patrz punkt c).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: inne reakcje niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne
Nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zaburzenia nastroju, koszmary nocne
Nieznana: stany splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle 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 pochodzenia błędnikowego
Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca
Zgłaszano niewydolność serca związaną z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4), uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma u niektórych osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak niestrawność, nudności i wymioty, bóle brzucha, zaparcie, wzdęcie, biegunka
Niezbyt często: krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka, nieżyt żołądka, odbijanie się
Rzadko: zapalenie błony śluzowej jelita grubego, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej przełyku
Bardzo rzadko: perforacje przewodu pokarmowego
Częstość nieznana: zapalenie trzustki

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja mogą czasami być groźne i zagrażające życiu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub zwiększenie stężenia bilirubiny)
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
Rzadko: opisywano występowanie pokrzywki i ciężkich reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko: reakcje z powstawaniem pęcherzy, rumień wielopostaciowy
Nieznana: reakcje nadwrażliwości na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5), zmiany wartości wskaźników czynności nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika)
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęki, w tym obrzęk kończyn dolnych.

c) Dane dotyczące poszczególnych ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych

Bardzo rzadko zgłaszano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu toksycznym na szpik kostny (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, których nie obserwowano dotychczas w związku z omawianym produktem, lecz które uważa się zwykle za mające związek z innymi lekami z tej grupy

Organiczne uszkodzenia nerek prowadzące prawdopodobnie do ostrej niewydolności nerek: donoszono o pojedynczych przypadkach śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalikowej, zespołu nerczycowego oraz martwicy brodawek nerkowych (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
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania leków z grupy NLPZ zwykle ograniczają się do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólów w nadbrzuszu. Objawy te zazwyczaj ustępują po wdrożeniu leczenia wspomagającego. 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 akcji serca. Odnotowano również występowanie reakcji anafilaktycznej związanej ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

W przypadku przedawkowania leków z grupy NLPZ należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania kliniczne wykazały, że cholestyramina podana w dawce doustnej 4 g trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne produkty lecznicze, oksykamy
kod ATC: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), należącym do grupy oksykamów, o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało dowiedzione w standardowych modelach zapalenia. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany. Nie mniej jednak, istnieje co najmniej jeden wspólny mechanizm działania wszystkich leków z grupy NLPZ (w tym meloksykamu): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów stanu zapalnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co odzwierciedla wysoka dostępność biologiczna meloksykamu po podaniu doustnym (kapsułki) wynosząca około 90%. Tabletki, zawiesina doustna i kapsułki wykazały biorównoważność.
Po podaniu meloksykamu w pojedynczej dawce średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5 do 6 godzin w przypadku form stałych (kapsułki i tabletki).
Po podaniu wielokrotnym dawek, stan stacjonarny był osiągany w ciągu 3 do 5 dni. Podawanie raz na dobę prowadzi do średnich stężeń produktu leczniczego w osoczu z relatywnie małymi zmianami wartości maksymalnych w zakresie 0,4 do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg oraz 0,8 do 2 µg/ml dla dawki 15 mg (C_{min} oraz C_{max} w stanie stacjonarnym). Średnie maksymalne stężenia meloksykamu w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane w ciągu pięciu do sześciu godzin odpowiednio dla tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. W przypadku kontynuacji leczenia przez okres dłuższy niż rok osiągane są podobne stężenia leku do tych osiągniętych w momencie, gdy stan stacjonarny był osiągnięty po raz pierwszy. Zakres wchłaniania meloksykamu po podaniu doustnym nie ulega zmianie w trakcie przyjmowania posiłku lub po równoczesnym podaniu środków zobojętniających.

Dystrybucja
Meloksykam silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do płynu stawowego osiągając w nim połowę stężenia występującego w osoczu. Objętość dystrybucji jest niska tj. około 11 l. po podaniu domięśniowym lub dożylnym i wykazuje zmienność osobniczą na poziomie 30-40%. Objętość dystrybucji po wielokrotnym doustnym podaniu meloksykamu (7,5-15 mg) wynosi około 16 l. ze współczynnikiem zmienności od 11 do 32%.

Metabolizm
Meloksykam podlega intensywnym przemianom metabolicznym w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne, nieaktywne farmakodynamicznie metabolity meloksykamu.
Głównym metabolitem jest 5-karboksymeloksykam (60% dawki), który powstaje na drodze oksydacji w pośredni produkt 5-hydroksymetylomeloksykam, który jest również wydalany w niewielkich ilościach (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że w metabolizmie meloksykamu istotną rolę pełni izoenzym CYP 2C9 i w mniejszym stopniu CYP 3A4. Za powstawanie pozostałych dwóch metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% przyjętej dawki, odpowiada aktywność peroksydazowa osocza.

Eliminacja
Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów, które występują w równym stopniu w moczu i kale. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem, tylko ślady substancji macierzystej wydalane są z moczem.
Średni okres półtrwania waha sięod 13 do 25 godzin po podaniu doustnym, domięśniowym lub dożylnym. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 7-12 ml/min. po podaniu pojedynczej dawki drogą doustną, dożylną lub doodbytniczą.

Liniowość lub nieliniowość
Meloksykam wykazuje farmakokinetykę liniową w dawkach terapeutycznych wynoszących 7,5 mg – 15 mg, po podaniu doustnym lub domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby/nerek
Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności wątroby lub nerek nie wpływa na kinetykę meloksykamu w istotny sposób. U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek całkowity klirens leku jest istotnie wyższy. W krańcowej niewydolności nerek, zwiększona objętość dystrybucji może spowodować zwiększenie stężenia wolnego meloksykamu i wówczas nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku
U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono podobne średnie wartości parametrów farmakokinetycznych jak u młodych mężczyzn. U kobiet w podeszłym wieku obserwowano wyższe wartości AUC i dłuższy okres półtrwania leku niż u młodych osób obu płci. U osób w podeszłym wieku średni klirens osoczowy w stanie stacjonarnym był nieznacznie mniejszy niż w młodszych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że toksykologiczny profil meloksykamu jest identyczny z określonym dla innych NLPZ: u dwóch gatunków zwierząt podczas przewlekłego podawania dużych dawek obserwowano wrzody trawienne i nadżerki oraz martwicę brodawek nerkowych.

Badania reprodukcyjne na szczurach wykazały zmniejszenie owulacji i hamowanie implantacji, a także działanie embriotoksyczne (zwiększenie częstości resorpcji płodu) przy dawkach toksycznych dla matek (1mg/kg i większych).
Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików, którym podawano odpowiednio do 4 mg/kg (u szczurów) i do 80 mg/kg (u królików) meloksykamu nie ujawniły działania teratogennego. Dawki te przekraczały wartości terapeutyczne dla człowieka (7,5 – 15 mg na dobę) odpowiednio dziesięcio- lub pięciokrotnie, otrzymane z przeliczenia dawki na kg mc. na osobę o masie 75 kg.
Opisano uszkadzające działanie na płód w końcowym okresie ciąży, wspólne dla inhibitorów syntezy prostaglandyn.
Nie wykazano działania mutagennego zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.
Nie stwierdzono działania rakotwórczego u szczurów i myszy, w dawkach znacznie większych od dawek klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-25
Sodu cytrynian
Krospowidon (typu B)
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 lub 20 tabletek w blistrach z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku z dołączoną ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
15676

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.09.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

5.07.2017