

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Aspicam Bio**, 7,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 7,5 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 128,4 mg.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka  
Tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy jasnożółtej

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy stosowany w bólach kostno-stawowych i mięśniowych w przebiegu chorób reumatoidalnych i zwyrodnieniowych stawów.

#### **Stosowany:**

- w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń objawów chorób reumatoidalnych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie zależnie od reakcji pacjenta.

#### Dawkowanie

1 tabletkę na dobę

Bez konsultacji z lekarzem pacjent nie może stosować produktu leczniczego dłużej niż przez 7 dni. Produkt leczniczy przyjmuje się doustnie razem z posiłkiem, popijając wodą lub innym płynem.

#### Niewydolność nerek (patrz punkt 5.2)

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek dawka meloksykamu nie powinna przekraczać 7,5 mg. W przypadku pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek – patrz punkt 4.3.

#### Niewydolność wątroby (patrz punkt 5.2)

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby – patrz punkt 4.3.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy podawać produktu leczniczego Aspicam Bio osobom w wieku poniżej 15 lat.

Przyjmowanie produktu przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na substancje o podobnym działaniu, np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy; meloksykam nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym i pokrzywką, stwierdzanymi w następstwie podawania kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- dzieci i młodzież poniżej 15 lat;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane przyczynowo z poprzednim leczeniem NLPZ;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracająca choroba wrzodowa i krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia w obrębie mózgu lub inne zaburzenia przebiegające z występowaniem krwawień w wywiadzie;
- ciężka niewydolność serca.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej nie należy zwiększać zalecanej maksymalnej dawki dobowej ani podawać jednocześnie innych leków z grupy NLPZ, ponieważ nie udowodniono, by zwiększało to skuteczność działania, a może doprowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany w leczeniu ostrych napadów bólu.

Jeśli po kilku dniach leczenia nie uzyska się poprawy, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały wyleczone. Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób i na występowanie nawrotów choroby w przeszłości w trakcie leczenia meloksykamem.

#### ***Wpływ na układ pokarmowy***

Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna otrzymywać leczenie w najniższym dostępnym dawkowaniu. Skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów

wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami podwyższającymi ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza będący w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na wstępnych etapach leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, podawanie produktu leczniczego należy przerwać.

NLPZ powinno się podawać z ostrożnością pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8).

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

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) lekką do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ obserwowano zatrzymywanie płynów i powstawanie obrzęków w związku ze stosowaniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z meloksykamem włącznie (szczególnie w leczeniu długotrwałym oraz w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów 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 niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu 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***

Poważne reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, obserwowano w bardzo rzadkich przypadkach w powiązaniu ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje najprawdopodobniej w początkowym okresie leczenia: początek objawów wypada w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia. Należy przerwać podawanie meloksykamu po pierwszym wykryciu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub każdego innego objawu nadwrażliwości.

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

Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększone stężenie bilirubiny lub zmiany innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby, zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy krwi, a także nieprawidłowe wartości innych wyników badań. W większości przypadków były to zaburzenia niewielkie i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące lub utrzymują się, należy przerwać podawanie meloksykamu i przeprowadzić odpowiednie badania kontrolne.

#### ***Zaburzenia czynności nerek***

Leki z grupy NLPZ hamują efekt dylatacyjny prostaglandyn nerkowych i w ten sposób poprzez

zmniejszenie przesączania kłębuszkowego mogą indukować czynnościową niewydolność nerek. Działanie to jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:

- podeszły wiek;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, sartanów, leków moczopędnych (patrz punkt 4.5);
- hipowolemia (bez względu na przyczynę);
- zastoinowa niewydolność serca;
- niewydolność nerek;
- zespół nerczycowy;
- nefropatia toczniowa
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy  $<25$  g/l lub punktacja w skali Child-Pugh  $\geq 10$ ).

W rzadkich przypadkach stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna być większa niż 7,5 mg. Nie jest konieczna redukcja dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (np. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

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

Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.2 i 4.3).

#### ***Hiperkaliemia***

Rozwojowi hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne stosowanie leków zwiększających stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

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

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w szczególności krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy występującego zakażenia.

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę lub syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Tabletki Aspicam Bio zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

*Inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  g/dobę*  
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4.) z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym również z kwasem acetylosalicylowym, nie jest zalecane.

#### *Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)*

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

#### *Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna*

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny (patrz punkt 4.4).

W sytuacji, gdy nie można uniknąć takiego połączenia leków, konieczne jest uważne monitorowanie znormalizowanego wskaźnika INR (ang. International Normalized Ratio).

#### *Leki moczopędne*

Jednoczesne podawanie meloksykamu i leków moczopędnych może powodować u pacjentów odwodnionych ciężką niewydolność nerek. Pacjenci otrzymujący jednocześnie meloksykam i leki moczopędne powinni być odpowiednio nawodnieni. Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować wskaźniki czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Leki trombolityczne, hamujące działanie płytek*

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

#### *Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)*

Wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków obniżających ciśnienie krwi. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują czynność cyklooksigenazy, może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która na ogół jest stanem odwracalnym. Tego typu leczenie skojarzone należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a po wprowadzeniu terapii skojarzonej i okresowo w czasie jej trwania należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

#### *Inne leki obniżające ciśnienie krwi (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne)*

Może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn, które rozszerzają naczynia krwionośne).

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

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny poprzez wpływ na prostaglandyny nerkowe. W trakcie leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek. Zalecane jest uważne monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

#### *Wkładki domaciczne*

Opisywano zmniejszenie skuteczności wkładek domacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ.

Zmniejszoną skuteczność wkładek domacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ opisywano już wcześniej, ale te doniesienia wymagają potwierdzenia.

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

##### *Lit*

Leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu krwi na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i odstawiania meloksykamu.

##### *Metotreksat*

Leki z grupy NLPZ zmniejszają wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób stężenie metotreksatu w osoczu krwi. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (ponad 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Ryzyko interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ i metotreksatem należy również wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy otrzymują małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Podczas leczenia skojarzonego konieczne jest monitorowanie obrazu krwi i czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy lek z grupy NLPZ i metotreksat podawane są równocześnie w ciągu 3 dni, gdyż stężenie metotreksatu w osoczu krwi może wzrosnąć i spowodować zwiększoną toksyczność.

Chociaż jednoczesne podawanie meloksykamu nie wpłynęło w sposób istotny na farmakokinetykę metotreksatu (15 mg/tydzień), należy uwzględnić, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą znacząco zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu – patrz powyżej (patrz punkt 4.8).

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

##### *Cholestyramina*

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, w wyniku czego klirens meloksykamu wzrasta o 50%, a okres półtrwania zmniejsza się do  $13 \pm 3$  godzin. Ta interakcja jest istotna klinicznie.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy, cymetydyny i digoksyny.

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

### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca i wad wrodzonych powłok brzusznych (*gastroschisis*) po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko powstania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosło od wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększonej liczby strat przed- i poimplantacyjnych oraz zwiększonej śmiertelności embriionów i płodów. Ponadto u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, stwierdzono zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Nie należy podawać meloksykamu w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że istnieje wyraźne wskazanie. W przypadku przyjmowania meloksykamu przez kobietę, która usiłuje zajść w ciążę lub jest w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka produktu leczniczego powinna być możliwie mała, a okres leczenia możliwie krótki.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą spowodować

u płodu:

- toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenie czynności nerek, które może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem;

u matki w końcowym okresie ciąży i u noworodka:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach produktu leczniczego,
- zahamowanie czynności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Tak więc, stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane w trakcie trzeciego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż brak odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu, wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Dlatego też nie jest zalecane podawanie tych leków kobietom w okresie karmienia piersią.

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

Brak specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na farmakokinetykę i notowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wywiera nieistotny wpływ. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy czy innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się zaniechanie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **a) Opis ogólny**

Z badań klinicznych i epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale i w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane pochodzą z przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia, zaparcia, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia żołądka.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Badania kliniczne obejmowały 15197 pacjentów, którym podawano meloksykam drogą doustną w postaci tabletek lub kapsułek, w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do 1 roku.

Poniżej podano również te działania niepożądane, które zostały opisane w raportach dotyczących stosowania produktu dostępnego na rynku.

Działania niepożądane zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako:

bardzo często: ( $\geq 1/10$ )

często: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często: ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1\ 000$ )

bardzo rzadko: ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **b) Zestawienie działań niepożądanych**

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość

Rzadko: zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych):  
leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: agranulocytoza (patrz część c)

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

##### Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zaburzenia nastroju, koszmary senne

Częstość nieznana: stan splątania, dezorientacja

##### Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, senność

##### Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia, z nieostrym widzeniem włącznie, zapalenie spojówek

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy

Rzadko: szumy uszne

##### Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

##### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienia twarzy

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

Rzadko: wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy lub inny lek z grupy NLPZ

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka

Niezbyt często: krwawienia z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone),  
zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie

Rzadko: zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie  
przełyku,

Bardzo rzadko: perforacja przewodu pokarmowego



Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka  
Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, pokrzywka  
Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy  
Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek – zwiększenie w surowicy stężenia kreatyniny i (lub) mocznika  
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 dotyczące indywidualnych ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych***

Bardzo rzadko opisywano przypadki wystąpienia agranulocytozy u pacjentów, którym podawano meloksykam i inne potencjalnie mielotoksyczne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

#### **d) *Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zaobserwowane dla danego produktu leczniczego, ale które są związane z innymi związkami z tej klasy leków***

Organiczne uszkodzenie nerek, które prawdopodobnie prowadzi do ostrej niewydolności nerek: opisywano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu nerczykowego i 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, faks: +48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy ostrego przedawkowania leku z grupy NLPZ ograniczają się zwykle do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które na ogół ustępują po wdrożeniu leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zaburzenie czynności

wątroby, depresja oddechowa, śpiączka, drgawki, zapaść sercowo-naczyniowa i zatrzymanie czynności serca. W wyniku przedawkowania mogą pojawić się reakcje anafilaktoidalne, których występowanie opisano podczas podawania dawek terapeutycznych leków z grupy NLPZ.

### Leczenie

W razie przedawkowania leku z grupy NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniu klinicznym wykazano, że cholestyramina podawana doustnie w dawce 4 g trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne, oksykamy.  
Kod ATC: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, wykazującym działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania meloksykamu pozostaje nieznan. Jednakże przynajmniej jeden sposób działania jest wspólny dla wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (włączając meloksykam): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesów zapalnych.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, o czym świadczy wysoka biodostępność wynosząca 89% po podaniu doustnym (kapsułki). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi osiągnięte jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5-6 godzin w przypadku stałych doustnych postaci leku (kapsułki i tabletki).

Po podaniu wielokrotnym, stan równowagi osiągnięty jest w ciągu 3 do 5 dni. Po stosowaniu jednej dawki na dobę stężenie leku w osoczu krwi charakteryzuje się stosunkowo niewielką fluktuacją, w zakresie 0,4–1,0 µg/ml w przypadku dawki 7,5 mg oraz 0,8–2,0 µg/ml w przypadku dawki 15 mg (odpowiednio  $C_{min}$  i  $C_{max}$  w stanie równowagi). Maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu krwi w stanie równowagi osiągnięte jest w ciągu 5 do 6 godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Wchłanianie meloksykamu, po podaniu doustnym w trakcie posiłku, nie ulega zmianie.

#### Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza krwi, głównie z albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, osiągając stężenie równe około połowie stężenia leku występującego w osoczu krwi. Objętość dystrybucji jest mała, przeciętnie wynosi 11 litrów. Zmienność osobnicza wynosi około 30-40%.

#### Metabolizm

Meloksykam podlega intensywnym przemianom metabolicznym w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, które są nieczynne pod względem farmakodynamicznym. Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstaje poprzez utlenienie metabolitu pośredniego, 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który wydalany jest w mniejszej ilości (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że enzym CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z mniejszym udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazy u pacjenta

prawdopodobnie warunkuje powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki produktu leczniczego.

#### Eliminacja

Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów, w równych proporcjach w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalane jest w postaci niezmięnionej z kałem, natomiast jedynie śladowe ilości z moczem.

Średni okres półtrwania wynosi około 20 godzin.

Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

#### Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu doustnym lub domięśniowym, meloksykam w zakresie dawki terapeutycznej od 7,5 mg do 15 mg, wykazuje liniową farmakokinetykę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby z niewydolnością wątroby lub nerek*

Ani niewydolność wątroby ani łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek, nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek, zwiększenie objętości dystrybucji może prowadzić do wyższego stężenia wolnego meloksykamu, dlatego też wówczas nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Średnia wartość klirensu osoczowego w stanie równowagi u osób w podeszłym wieku była nieco mniejsza niż u osób młodszych.

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

Z badań przedklinicznych wynika, że profil bezpieczeństwa meloksykamu jest taki sam jak innych leków z grupy NLPZ: po długotrwałym podawaniu meloksykamu w dużych dawkach u dwóch gatunków zwierząt obserwowano owrzodzenia i nadżerki w przewodzie pokarmowym oraz martwicę brodawk nerkowych.

Badania dotyczące wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów z zastosowaniem doustnej drogi podania wykazały zmniejszenie owulacji i zahamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (nasilona resorpcja) po dawkach toksycznych dla matek – 1 mg/kg mc. i większych. Badania dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogennego działania substancji podawanej doustnie w dawce do 4 mg/kg mc. u szczurów i 80 mg/kg mc. u królików.

Zakres dawkowania w wyżej wymienionych badaniach był 5- do 10-krotnie większy od zalecanego (7,5-15 mg) w odniesieniu do masy ciała (dla osoby o masie ciała 75 kg). Opisywano toksyczne działanie meloksykamu na płód w końcowym okresie ciąży, wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn. Nie stwierdzono mutagennego działania meloksykamu *in vitro* ani *in vivo*. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono rakotwórczego działania meloksykamu podawanego w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane klinicznie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Powidon

Krospowidon

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

#### Wielkość opakowania:

7, 10, 14, 20 i 30 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**

Biofarm Sp. z o.o.  
ul. Wałbrzyska 13  
60-198 Poznań  
tel. +48 61 66 51 500

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 9974

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpnia 2003 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 października 2013 r.

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