CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lormed 7,5, 7,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 7,5 mg meloksykamu *(Meloxicamum)*.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 40,85 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnożółta, okrągła tabletka z linią podziału na jednej stronie.

Linia podziału służy tylko do przełamywania tabletki w celu jej łatwiejszego połknięcia, a nie do podziału na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lormed wskazany jest u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 16 lat.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Działania niepożądane można zmniejszyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwy okres leczenia potrzebny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.4). Należy okresowo kontrolować potrzebę pacjenta dotyczącą objawowego zmniejszenia dolegliwości oraz odpowiedź na leczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

- Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (jedna 7,5 mg tabletka).

Jeśli konieczne, w przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę (dwie 7,5 mg tabletki).

- Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (dwie 7,5 mg tabletki)

(patrz również punkt „Szczególne grupy pacjentów” poniżej).

W zależności od odpowiedzi terapeutycznej dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (jedna 7,5 mg tabletka).

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2):

Zalecana dawka w długotrwałej terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych należy rozpocząć leczenie dawką 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych, z ciężką niewydolnością nerek, nie należy przekraczać dawki 7,5 mg/dobę.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolności nerek (np. pacjenci z klirensem kreatyniny większym niż 25 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki. (Pacjenci nie leczeni dializoterapią z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane zmniejszenie dawki. (Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

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

Dostępne są inne dawki tego produktu leczniczego, które mogą być bardziej odpowiednie.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Całkowitą dawkę dobową należy przyjąć jednorazowo, popijając ją wodą lub innym płynem, podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1 lub nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), aspirynę. Nie należy stosować meloksykamu u pacjentów, u których po podaniu aspiryny lub innego NLPZ wystąpiły objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka,
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane przyczynowo z uprzednim leczeniem NLPZ,
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa lub krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia),
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- pacjenci niedializowani z ciężką niewydolnością nerek,

- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok naczyniowo-mózgowy lub inne krwawienia w wywiadzie,
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki stosowanie przez najkrótszy możliwy czas leczenia, konieczny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko związane z przewodem pokarmowym i układem krążenia podane 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 odpowiedni do leczenia ostrych ataków bólu.

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

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykamem należy się upewnić, czy występujące w wywiadzie choroby, takie jak zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) choroba wrzodowa, zostały całkowicie wyleczone. Rutynowo należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia nawrotu wyżej wymienionych chorób u pacjentów leczonych meloksykamem.

Wpływ na przewód 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 występujące na wstępnych etapach leczenia.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu u pacjentów, otrzymujących inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, jak np. jak heparyna stosowana w dawce terapeutycznej lub podawana pacjentom w podeszłym wieku, doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, np. warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy podawany w pojedynczej dawce ≥ 500 mg lub w całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących meloksykam, należy odstawić produkt leczniczy.

Leki z grupy NLPZ należy podawać z ostrożnością pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba 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) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ opisywano zatrzymywanie płynów i obrzęki. U pacjentów z grupy ryzyka zaleca się rutynową kontrolę kliniczną ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia meloksykamem.

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

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

Reakcje skórne

Podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niekiedy zakończonych zgonem, obejmujących złuszczające zapalenie skory, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Pacjenci są narażeni w największym stopniu na wystąpienie takich reakcji w trakcie początkowego etapu leczenia - w większości przypadków podczas pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie meloksykamem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu reakcji skórnych, zespołu Stevens-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*).

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie ich obserwować pod kątem tych reakcji.

Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka występuje w pierwszych tygodniach leczenia.

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub uszkodzeniami błony śluzowej) należy przerwać leczenie meloksykamem.

Najlepsze wyniki leczenia zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka są uzyskiwane, jeśli rozpoznanie jest wczesne i produkt leczniczy, podejrzewany jako przyczyna reakcji, jest natychmiast odstawiony. Wczesne odstawienie produktu leczniczego jest powiązane z lepszym rokowaniem.

Jeśli u pacjenta wystąpił zespół Stevens-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka w powiązaniu z leczeniem meloksykamem, nigdy nie należy ponownie rozpoczynać u tego pacjenta leczenia tym produktem leczniczym.

Parametry czynności wątroby i nerek

Tak jak w przypadku większości NLPZ, opisywano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynnościowych wątroby w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w krwi, a także innych zmian we wskaźnikach laboratoryjnych. W większości przypadków zaburzenia są przemijające i niewielkie. Niemniej jednak, jeśli te zaburzenia są znamienne, należy odstawić meloksykam i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę.

Czynnościowa niewydolność nerek

NLPZ, w mechanizmie hamowania działania naczyniorozszerzającego prostaglandyn, mogą indukować czynnościową niewydolność nerek poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. Podziałanie niepożądane jest zależne od dawki. Na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki, u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka, zaleca się uważną kontrolę diurezy oraz czynności nerek:

- podeszły wiek,
- leczenie skojarzone np. z inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny-II, sartanami, lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.5),
- hipowolemia (niezależnie od przyczyny),
- zastoinowa niewydolność serca
- niewydolność nerek,
- zespół nerczycowy,
- nefropatia w przebiegu tocznia,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub punktacja wg. klasyfikacji Child-Pugh ≥ 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 konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (np. u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ może wystąpić zatrzymanie sodu, potasu i wody oraz zaburzenie działania leków moczopędnych, powodujących wydalanie sodu z moczem. Dodatkowo może wystąpić zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leków zmniejszających ciśnienie tętnicze krwi (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 punkty 4.2 oraz 4.3).

Hiperkaliemia

Cukrzyca lub leczenie skojarzone lekami, które zwiększają stężenie potasu mogą powodować hiperkaliemię (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu.

Leczenie skojarzone z pemetreksedem

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, otrzymujących pemetreksed, należy przerwać stosowanie meloksykamu na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ze względu na gorszą tolerancję działań niepożądanych należy uważnie obserwować pacjentów w podeszłym wieku, wrażliwych lub osłabionych. Tak jak w przypadku innych NLPZ, szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów w podeszłym wieku, u których występują często zaburzenia czynności nerek, wątroby lub serca. 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, tak jak i inne NLPZ, może maskować objawy istniejącego zakażenia.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków zmniejszających syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn, może zaburzać płodność, w związku z powyższym nie jest zalecane u kobiet, które planują ciążę. Należy rozważyć odstawienie meloksykamu u kobiet z zaburzeniami płodności lub poddanych diagnostyce przyczyn bezpłodności (patrz punkt 4.6).

Lormed zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji wykonywane były wyłącznie na dorosłych.

Ryzyko związane z hiperkaliemią

Niektóre produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne leków mogą wywołać hiperkaliemię, np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.

Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od współistnienia innych czynników.

Ryzyko to jest większe, gdy wyżej wymienione leki są stosowane jednocześnie z meloksykamem.

Interakcje farmakodynamiczne

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (*NLPZ) i kwas acetylosalicylowy*

Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4) z innymi lekami z grupy NLPZ, kwasem acetylosalicylowym podawanym w pojedynczej dawce ≥ 500 mg lub w całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g nie jest zalecane, ponieważ w wyniku działania synergistycznego równoczesne stosowanie kilku produktów z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna

Istnieje znacznie zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane zahamowaniem czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych, takich, jak warfaryna, inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa (patrz

punkt 4.4) Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny podawanej pacjentom w podeszłym wieku lub stosowanej w dawce terapeutycznej (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach (np. stosowanie w dawkach profilaktycznych) heparynę należy stosować z ostrożnością, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktów zaleca się częstą kontrolę czasu protrombinowego (INR, ang. *International Normalized Ratio*).

Leki trombolityczne i przeciwpłytkowe

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane zahamowaniem czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek), leczenie skojarzone inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II i inhibitorami cyklooksygenazy może zwiększać zaburzenia czynności nerek, w tym powodować ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. W związku z powyższym zaleca się ostrożność podczas stosowania tego połączenia, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjenta i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo, podczas jego kontynuacji (patrz także punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne)

Jak podano powyżej, może wystąpić zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (przez zmniejszenie zahamowania powstawania prostaglandyn rozszerzających naczynia).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus)

Poprzez działanie mediacyjne prostaglandyn leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny. Podczas jednoczesnego stosowania tych produktów należy kontrolować czynność nerek. Częsta kontrola czynności nerek jest zalecana zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Deferazyroks

Jednoczesne stosowanie meloksykamu z deferazyroksem może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

<u>Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków)</u>

Lit

Odnotowano zwiększenie stężenia litu w krwi podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ (w mechanizmie zmniejszonego wydalania litu przez nerki), który może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

Jeśli takie stosowanie jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w osoczu podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki lub odstawiania meloksykamu.

Metotreksat

NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, i tym samym - zwiększać stężenie metotreksatu w osoczu. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) nie zaleca się równoczesnego stosowania z lekami z grupy NLPZ (patrz punkt4.4).

Należy uwzględnić ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy NLPZ i metotreksatem również u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone, należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy NLPZ i metotreksat są stosowane jednocześnie w ciągu 3 dni, ponieważ stężenie metotreksatu w osoczu może zwiększyć się i powodować zwiększoną toksyczność.

Chociaż podczas równoczesnego stosowania meloksykamu farmakokinetyka metotreksatu (15 mg/tydzień) nie była znacząco zmieniona, należy pamiętać, że toksyczność hematologiczna metotreksatu może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania produktów z grupy NLPZ (patrz powyżej). (Patrz punkt 4.8.)

Pemetreksed

W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu z pemetreksedem u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) należy przerwać podawanie meloksykamu na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dzień podania leku i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie meloksykamu z pemetreksedem, należy uważnie kontrolować stan pacjentów objawów, szczególnie w celu wykrycia objawów zahamowania czynności szpiku i toksyczności ze strony przewodu pokarmowego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu z pemetreksedem u pacjentów z ciężką zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min).

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min), stosowanie meloksykamu w dawce 15 mg może spowodować zmniejszenie wydalania pemetreksedu a w konsekwencji, zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas stosowania meloksykamu w dawce 15 mg równocześnie z pemetreksedem u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min).

<u>Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu)</u>

Cholestyramina

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu przez zahamowanie krążenia wątrobowo-jelitowego, w związku z powyższym klirens meloksykamu zwiększa się o 50 %, a okres półtrwania zmniejsza się do 13 +/- 3 godzin. Ta interakcja ma istotne znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych, podczas jednoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi, cymetydyną i digoksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

<u>Ciąża</u>

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i płodu. Dane wynikające z badań epidemiologicznych sugerują zwiększenie ryzyka wystąpienia

poronień lub wad rozwojowych serca, jeśli kobieta stosowała inhibitory syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych serca zwiększyło się z mniej niż 1 % do około 1,5 %. Wydaje się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i okresem leczenia. Wykazano, że podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt, powodowało zwiększenie poronień przed- oraz po zagnieżdżeniu zarodka oraz śmiertelności embrionu i płodu. Dodatkowo, u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych, w tym układu sercowo-naczyniowego. Nie należy stosować meloksykamu podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, o ile nie jest to absolutnie konieczne. Jeśli kobieta planuje ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, należy stosować najmniejszą możliwą dawkę produktu, a leczenie powinno trwać najkrócej jak jest to możliwe.

Podczas stosowania w trzecim trymestrze ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować ekspozycję:
* płodu na:
- działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego);
- dysfunkcję nerek, która może postępować do niewydolności i małowodzia;
* matki i noworodka pod koniec okresu ciąży na:
- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po podaniu małych dawek;
- zahamowanie kurczliwości macicy powodujące opóźnienie i przedłużenie porodu.

Dlatego też meloksykam jest przeciwwskazany w ostatnich trzech miesiącach ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż brak specyficznych doświadczeń ze stosowaniem meloksykamu, wiadomo że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka u kobiet karmiących piersią. Dlatego też, stosowanie u kobiet karmiących piersią nie jest zalecane.

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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, na podstawie opisanego profilu farmakodynamicznego i raportowanych działań niepożądanych, wydaje się że meloksykam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na te zdolności. Jednakże, jeśli wystąpią zaburzenia widzenia, w tym zamazane widzenie, zawroty głowy, senność lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania 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 działania niepożądane mają charakter dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu zgłaszano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaparcia, dyspepsji, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych: zespołu Stevens-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych podana poniżej oparta jest na odpowiadającej częstości zgłoszonej w 27 badaniach klinicznych , w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Dane oparte na badaniach klinicznych z udziałem 15 197 pacjentów, którym podawano doustnie dawkę wynoszącą 7,5 mg lub 15 mg meloksykamu w tabletkach lub kapsułkach przez okres do 1 roku.

Podano również działania niepożądane, które zostały opisane po wprowadzeniu produktu do sprzedaży.

Działania niepożądane są podzielone pod względem częstości występowania, na następujące grupy: Bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: niedokrwistość.
Rzadko: zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukocytopenia, trombocytopenia.
Bardzo rzadko: zgłaszano przypadki agranulocytozy (patrz punkt c).

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: reakcje alergiczne inne, niż reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne.
Nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia psychiczne
Rzadko: zmiany nastroju, koszmary senne.
Nieznana: stan splątania, dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle głowy.
Niezbyt często: zawroty głowy, ospałość.

Zaburzenia oka
Rzadko: zaburzenia widzenia łącznie z zamazanym widzeniem, zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.
Rzadko: szumy uszne.

Zaburzenia serca
Rzadko: kołatanie serca.

Zgłaszano niewydolność serca w związku 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 pacjentów z alergią na aspirynę lub inne leki z grupy NLPZ.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: zaburzenia żołądka i jeli, takie, jak niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka.
Niezbyt często: utajone lub jawne krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie.
Rzadko: zapalenie błony śluzowej okrężnicy, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku.
Bardzo rzadko: perforacja przewodu pokarmowego.
Nieznana: zapalenie trzustki.

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 Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka.
Bardzo rzadko: zapalenie pęcherzowe skóry, rumień wielopostaciowy.
Nieznana: nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 oraz 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy).
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: obrzęki, w tym obrzęki kończyn dolnych.

c) Informacje Charakteryzujące Indywidualne Ciężkie i (lub) Często Występujące Działania Niepożądane

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi potencjalnie mielotoksycznymi lekami zgłoszono przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane które nie były jeszcze zgłoszone w związku ze stosowaniem preparatu, ale ogólnie zaakceptowane, jako działania niepożądane tej grupy leków

Organiczne uszkodzenie nerek, wynikające prawdopodobnie z ostrej niewydolności nerek: bardzo rzadko opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy cewek nerkowych, zespół nerczycowy i martwicę 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 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W wyniku ostrego przedawkowania NLPZ występujące objawy są zwykle ograniczone do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które zazwyczaj przemijają po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może powodować nadciśnienie tętnicze, ostrą niewydolność nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresję oddechową, śpiączkę, drgawki, zapaść sercowo-naczyniową i zatrzymanie czynności serca. Reakcje anafilaktyczne, które były zgłaszane po zastosowaniu NLPZ w dawkach terapeutycznych, mogą występować również po przedawkowaniu.

W przypadku przedawkowania NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.
W badaniach klinicznych zaobserwowano, po doustnym podaniu cholestyraminy w dawce 4 g trzy razy na dobę, przyspieszone wydalanie meloksykamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; oksykamy.
Kod ATC: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych.
Przeciwzapalne działanie meloksykamu zostało potwierdzone w klasycznym modelu zapalenia.
Tak jak w przypadku innych NLPZ, dokładny mechanizm działania meloksykamu jest nieznany. Jednakże, istnieje przynajmniej jeden wspólny mechanizm działania wszystkich NLPZ (w tym meloksykamu): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów zapalenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, co odzwierciedla duża, całkowita biodostępność po podaniu doustnym (kapsułki) wynosząca około 90 %. Udowodniono, że tabletki, zawiesiny doustne i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, mediana maksymalnego stężenia w osoczu jest osiągana po 2 godzinach od podania zawiesiny i po 5–6 godzinach od podania stałych, doustnych postaci produktu (kapsułki i tabletki).

Podczas podania dawek wielokrotnych stan stacjonarny był osiągany w ciągu 3 do 5 dni. Podawanie raz na dobę prowadzi do osiągnięcia stężenia produktu w osoczu z relatywnie małymi wahaniami w zakresie 0,4–1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg i 0,8–2,0 µg/ml dla dawki 15 mg (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarnym). Średnie, maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane po 5 do 6 godzin zarówno w przypadku tabletek, kapsułek, jak i zawiesiny doustnej. Podczas kontynuacji leczenia przez okres dłuższy niż rok, stężenie produktu jest podobne do osiągniętego stężenia w stanie stacjonarnym po raz pierwszy. Jednoczesne przyjmowanie produktu

z pokarmem lub przyjmowanie nieorganicznych leków zobojętniających nie wpływa na wchłanianie meloksykamu.

Dystrybucja

Meloksykam jest bardzo silnie wiązany z białkami osocza, przede wszystkim z albuminami (99 %). Meloksykam przenika do płynu maziówkowego a stężenie wynosi około połowy stężenia w osoczu.

Objętość dystrybucji jest mała, tj. średnio 11 l po podaniu domięśniowym lub dożylnym i wykazuje zmienność międzyosobniczą na poziomie 7–20 %. Objętość dystrybucji po wielokrotnym doustnym podaniu meloksykamu (7,5–15 mg) wynosi około 16 l, ze współczynnikiem zmienności od 11 do 32 %.

Biotransformacja

Meloksykam podlega znaczącej biotransformacji w wątrobie. Zidentyfikowano cztery różne farmakodynamicznie nieaktywne metabolity meloksykamu w moczu. Główny metabolit 5'-karboksymeloksykam (60 % dawki) powstaje w wyniku oksydacji pośredniego metabolitu 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest również wydalany w mniejszym stopniu (9 % dawki). Badania *in vitro* sugerują, że CYP2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP3A4. Za powstawanie dwóch pozostałych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16 % i 4 % podanej dawki jest prawdopodobnie odpowiedzialna aktywność peroksydazy u pacjenta.

Wydalanie

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów i występuje w takim samym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5 % dobowej dawki jest wydalana w postaci niezmienionej z kałem, podczas gdy tylko śladowe ilości substancji macierzystej są wydalane w moczu.
Średni okres półtrwania w fazie eliminacji waha się od 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/nieliniowość

Po doustnym lub domięśniowym podaniu dawek terapeutycznych w zakresie od 7,5 mg i 15 mg farmakokinetyka meloksykamu jest liniowa.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością wątroby lub nerek
Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek lub wątroby nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek całkowity klirens leku jest istotnie wyższy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek obserwuje się słabsze wiązanie leku z białkami osocza. W schyłkowej niewydolności nerek, zwiększenie objętości dystrybucji może powodować zwiększenie stężenia wolnego meloksykamu. W związku z powyższym u dializowanych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny meloksykamu opisany w badaniach przedklinicznych był identyczny jak innych leków z grupy NLPZ: owrzodzenia żołądka i jelit, nadżerki, martwica brodawek nerkowych po długotrwałym podawaniu dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt.

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów po doustnym podaniu dawek toksycznych dla matek wynoszących ≥1 mg/kg wykazały zmniejszenie liczby owulacji, zahamowanie implantacji i właściwości embriotoksyczne (zwiększona resorpcja). Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego, aż do dawek 4 mg/kg mc. u szczurów i 80 mg/kg mc. u królików.

Wywołujące zaburzenia dawki przekraczały dawkę terapeutyczną (7,5 mg do 15 mg) w zakresie od 10 do 5 razy większe od dawki podstawowej wyrażanej w mg/kg (osoba ważąca 75 kg). Podobnie jak dla innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, opisywano pod koniec ciąży działanie toksyczne na płód. Nie znaleziono działań mutagennych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u szczurów i u myszy, po stosowaniu dawek znacznie większych niż stosowane klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu cytrynian
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 PVC/PVDC i hartowanej folii aluminiowej. Opakowanie kartonowe zawiera 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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lormed 7,5 – Pozwolenie Nr: 12132

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.01.2021