

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meloxistad tabletki 15 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

tabletki 15 mg zawiera 81,70 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Jasnożółta tabletki, z płasko fazowanym brzegiem i z centralnie położonym rowkiem dzielącym po jednej stronie, gładka po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie doustne.

- Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg). Jeśli konieczne, w przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg).
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg), (patrz również Specjalne grupy pacjentów).
W zależności od odpowiedzi terapeutycznej dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg).

NIE NALEŻY PRZEKROCZYĆ DAWKI 15 mg/dobę.

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

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.

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 zeszywniającego 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 klirensiem 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:

Nie wolno stosować produktu leczniczego Meloxistad u dzieci poniżej 16 lat.

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat;
- nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy. Nie należy stosować meloksykamu u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego 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 żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie (dwa lub więcej zdiagnozowane epizody udowodnionego owrzodzenia lub krwawienia);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- pacjenci niedializowani z ciężką niewydolnością nerek;
- krwawienia 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 zmniejszyć poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy możliwy okres leczenia, konieczny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz Wpływ na układ 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.

Początek działania meloksykamu jest powolny, z tego względu produkt leczniczy nie jest odpowiedni do stosowania w leczeniu ostrych ataków bólu.

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

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

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 wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe podczas zwiększania dawki NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, zwłaszcza jeśli była ona powikłana krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać stosując najmniejszą możliwą dawkę. U tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5) należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).

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 wstępnym etapie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna, stosowana w dawkach leczniczych lub podawana pacjentom w podeszłym wieku, doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, włącznie z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach przeciwzapalnych (w pojedynczej dawce ≥ 1 g lub w całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g) (patrz punkt 4.5), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne (patrz punkt 4.5).

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

Leki z grupy NLPZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ choroby te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia pacjentów z objawami dotyczącymi przewodu pokarmowego lub z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie należy uważnie obserwować, czy nie występują wystąpienia zaburzenia przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego.

Wpływ na układ krążenia oraz 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 meloksykaniem. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych leków z grupy NLPZ, w tym meloksykamu (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwanie) 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, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu, powinni być leczeni meloksykaniem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przez rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Ciężkie reakcje skórne lub reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania NLPZ, w tym leków z grupy oksykamów mogą wystąpić ciężkie zaburzenia skóry i ciężkie, zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (np. reakcji anafilaktycznej) (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu reakcji skórnych, złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevens-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*) i martwicy toksyczno-rozplywnej 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 martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka występuje w pierwszych tygodniach leczenia.

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu Stevens-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub uszkodzeniami błony śluzowej), należy przerwać leczenie meloksykaniem.

Najlepsze wyniki leczenia zespołu Stevens-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej 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 martwica toksyczno-rozplywnej naskórka w powiązaniu z leczeniem meloksykaniem, 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 czynności wątroby w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we 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.

Niewydolność nerek

NLPZ, hamując działanie prostaglandyn rozszerzające naczynia, mogą powodować czynnościową niewydolność nerek poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. To działanie jest niepożądane i jest zależne od dawki. Na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki zaleca się uważną obserwację diurezy i czynności nerek u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- W podeszłym wieku
- Podczas leczenia skojarzonego inhibitorami konwertazy angiotensyny (IACE), antagonistami angiotensyny II, sartanami, lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.5)
- Hipowolemią (niezależnie od przyczyny)
- Zastoinową niewydolnością serca
- Niewydolnością nerek

- Zespołem nerczycowym
- Nefropatią w przebiegu toczenia rumieniowatego
- Ciężkimi zaburzeniami wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub punktacja w skali Child-Pugh ≥ 10).

Rzadko, leki z grupy NLPZ mogą 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

U pacjentów z cukrzycą lub stosujących leki mogące zwiększać stężenie potasu może wystąpić hiperkaliemia (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

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 pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych po podaniu NLPZ jest zwiększona, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być zakończone zgonem (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Meloksykam, tak jak i inne NLPZ, może maskować objawy istniejącego zakażenia.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących aktywność cyklooksygenazy/syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność. Nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego kobietom planującym ciążę (patrz punkt 4.6). W przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę, lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć przerwanie stosowania meloksykamu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy stosować produktu leczniczego u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne produkty lecznicze z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ, w tym salicylany (kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g) i selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2:

W wyniku działania synergistycznego równoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi NLPZ, w tym kwasem acetylosalicylowym

stosowanym w dawkach przeciwzapalnych (w pojedynczej dawce ≥ 1 g lub w całkowitej dawce dobowej ≥ 3 g) (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna podawana pacjentom w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych:

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane zahamowaniem czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny podawanej pacjentom w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach heparynę należy stosować z zachowaniem ostrożności, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania leków zaleca się częstą kontrolę czasu protrombinowego (ang. INR).

Leki trombolityczne i przeciwplatekcyjne:

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane zahamowaniem czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):

Zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. W związku z powyższym takie połączenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a także okresowo podczas jego kontynuacji, należy zapewnić odpowiednie nawodnienie i kontrolować czynność nerek (patrz 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 leków należy kontrolować czynność nerek. Częsta kontrola czynności nerek jest zalecana zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

System terapeutyczny domaciczny:

Opisano zmniejszenie skuteczności systemu terapeutycznego domacicznego podczas stosowania leków z grupy NLPZ. Zmniejszona skuteczność systemu terapeutycznego domacicznego występuje podczas stosowania leków z grupy NLPZ opisana w przeszłości wymaga dalszego potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków)

Lit:

Odnotowano zwiększenie stężenia litu we 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 punkt 4.4). 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 leków z grupy NLPZ (patrz powyżej) (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu)

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

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój embrionu 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. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powodowało zwiększone ryzyko utraty zarodków przed- i po implantacji oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów. Dodatkowo, u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn podczas organogenezy, opisano zwiększenie częstości występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad serca i naczyń.

Od 20 tygodnia ciąży stosowanie meloksykamu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek u płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po przerwaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Z tego powodu, nie należy podawać meloksykamu w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że istnieje wyraźne wskazanie. W przypadku przyjmowania meloksykamu przez kobietę, podejmującą próbę zajścia w ciążę lub która jest w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka produktu leczniczego powinna być możliwie mała, a okres leczenia możliwie krótki.

Należy rozważyć monitorowanie prenatalne w kierunku małowodzia i zwężenia przewodów tętniczych po ekspozycji na meloksykam przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. Meloksykam należy przerwać w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Podczas stosowania w trzecim trymestrze ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować ekspozycję

- płodu na:
 - działanie toksyczne na serce i płuca (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zwężeniem/zamknięciem przewodu tętniczego);
 - zaburzenie czynności nerek (patrz wyżej);
- 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.

W związku z powyższym, stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane podczas trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Laktacja

Chociaż brak doświadczeń specyficznych dotyczących stosowania meloksykamu, wiadomo że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka u kobiet karmiących piersią. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania meloksykamu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Brak specyficznych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 lub senność, zawroty głowy lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

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.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest na odpowiadającej częstości występującej 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 w raportach dotyczących stosowania produktu dostępnego na rynku.

Działania niepożądane są podzielone pod względem częstości występowania, na następujące grupy:

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 $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznanie (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	niedokrwistość
Rzadko:	zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych), leukopenia; małopłytkowość
Bardzo rzadko:	Raportowano przypadki agranulocytozy (patrz punkt c)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne
Nieznane:	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko:	zaburzenia nastroju, bezsenność, koszmary senne
Nieznane:	Stan splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	bóle głowy
Niezbyt często:	zawroty głowy, senność

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), udarzenia gorąca, incydenty zatorowo – zakrzepowe układu krążenia, incydenty zatorowo – zakrzepowe naczyń mózgowych
Nieznane:	incydenty zatorowe obwodowych naczyń żylnych

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:	astma u pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ
Nieznane:	eozynofilia płucna

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, niewielka utrata krwi przez przewód pokarmowy, co może w bardzo rzadkich przypadkach powodować niedokrwistość
Niezbyt często:	utajone lub widoczne makroskopowo krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, odbijanie
Rzadko:	choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku, zapalenie okrężnicy
Bardzo rzadko:	perforacja przewodu pokarmowego
Nieznane:	zapalenie trzustki

Krwawienie z przewodu pokarmowego: owrzodzenia lub perforacja mogą czasami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, mieć ciężki przebieg oraz prowadzić do zgonu (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: pokrzywka

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, jak zespół Stevens-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy

Nieznane: nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 i 4.5), zaburzenia badań laboratoryjnych określających czynność nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika)

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęki w tym obrzęki kończyn dolnych

c) Informacje charakteryzujące indywidualne ciężkie i (lub) często występujące działania niepożądane

U pacjentów leczonych meloksykalem i innymi potencjalnie mielotoksycznymi lekami zgłoszono bardzo rzadko przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zgłoszone podczas stosowania produktu leczniczego, ale które są ogólnie akceptowane, jako charakterystyczne dla innych produktów leczniczych z tej grupy

Organiczne uszkodzenie nerek powodujące prawdopodobnie ostrą niewydolność nerek: bardzo rzadko opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy cewek nerkowych, zespołu nerczycowego 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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; 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 nieznan. 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 89%. Udowodniono, że tabletki, zawiesiny doustne i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, średnie maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 2 godzinach od podania zawiesiny i po 5-6 godzinach od podania stałych, doustnych postaci leku (kapsułki i tabletki).

Podczas podania dawek wielokrotnych stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 3 do 5 dni. Podawanie raz na dobę prowadzi do osiągnięcia stężenia produktu leczniczego w osoczu z relatywnie małymi wahaniami w zakresie 0,4 do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg i 0,8 do 2,0 µg/ml dla dawki 15 mg (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarnym). Maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po 5 do 6 godzin zarówno w przypadku tabletek, kapsulek, jak i zawiesiny doustnej. Podczas kontynuacji leczenia przez okres dłuższy niż rok stężenie produktu leczniczego jest podobne do osiągniętego stężenia w stanie stacjonarnym po raz pierwszy. Jednoczesne przyjmowanie leku z pokarmem 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, średnio 11 l. Zmienność międzyosobnicza wynosi 30% do 40%.

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 CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4. 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 w równych proporcjach 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 wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek i (lub) wątroby:

Zarówno łagodna i umiarkowana niewydolność nerek i (lub) wątroby nie wywiera istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek, zwiększenie objętości dystrybucji może powodować zwiększenie stężenia wolnego meloksykamu. W związku z powyższym nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

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: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, 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 przeprowadzone u szczurów i królików wykazały, że doustne podanie dawek 4 mg/kg mc. u szczurów i 80 mg/kg mc. u królików nie powodowało działania teratogennego.

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
Skrobia kukurydziana
Sodu cytrynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Al w opakowaniach po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 lub 1 000 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Meloxistad 15 mg - Pozwolenie Nr: 11985

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

30.12.2005/10.08.2009.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2023