CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melotev, 7,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 7,5 mg meloksykamu *(Meloxicamum)*.
Każda tabletka zawiera 73,34 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Żółta, marmurkowa, okrągła, płaska tabletka o skośnie ściętych krawędziach, z wytłoczeniem "$\frac{\text{MLX}}{7.5}$" po jednej stronie i linią podziału po drugiej.
Linia podziału na tabletce tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (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 na dobę (jedna tabletka 7,5 mg). Jeśli konieczne, w przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę (dwie tabletki 7,5 mg).

Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa: 15 mg na dobę (dwie tabletki 7,5 mg) (patrz także „Specjalne grupy pacjentów").

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

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg na 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 na dobę. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci z klirensem kreatyniny większym niż 25 ml/min) nie jest wymagane zmniejszenie dawki. (Pacjenci niedializowani 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:
Nie należy stosować meloksykamu u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Dostępne są inne dawki meloksykamu, które mogą być bardziej odpowiednie.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- trzeci trymestr ciąży i laktacja (patrz punkt 4.6),
- nadwrażliwość na meloksykam, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego NLPZ wystąpiły objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka,
- stwierdzone w wywiadzie krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje, związane z wcześniejszym leczeniem lekami z grupy NLPZ,
- czynna lub stwierdzona w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwawienie z przewodu pokarmowego (co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- pacjenci nie dializowani z ciężką niewydolnością nerek,
- krwawienie z przewodu pokarmowego, stwierdzony w wywiadzie krwotok naczyniowo-mózgowy lub inne krwawienia,
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani stosować dodatkowych NLPZ w przypadku braku zadowalającego wyniku leczenia, ponieważ może to zwiększyć działanie toksyczne, a zalety tego leczenia nie zostały potwierdzone. Należy unikać równoczesnego stosowania innych leków z grupy NLPZ zawierających selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów z ostrym bólem.

W przypadku braku poprawy po kilku dniach, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykamem należy się upewnić, czy występujące w przeszłości 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 choroby u pacjentów z takim wywiadem leczonych meloksykamem.

Wpływ na układ pokarmowy
W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą być nawet śmiertelne, z lub bez objawów ostrzegawczych bądź występujących wcześniej ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego.

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak heparyna w dawkach leczniczych lub stosowana u pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak kwas acetylosalicylowy (w pojedynczej dawce ≥1 g lub ≥3 g na dobę) (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Zaleca się kliniczną kontrolę ciśnienia tętniczego w spoczynku u pacjentów z grupy ryzyka, szczególnie w trakcie rozpoczynania leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym meloksykamu (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia 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 niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni meloksykamem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Zaburzenia skóry
Bardzo rzadko, u pacjentów leczonych lekami z grupy NLPZ, odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niektórych śmiertelnych, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia opisanych reakcji wydaje się być największe na początku leczenia, w większości przypadków objawy występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Produkt leczniczy Melotev należy odstawić w przypadku wystąpienia wysypki skórnej, zmian chorobowych dotyczących błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Wskaźniki 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, zwiększenia stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, a także innych zaburzeń 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 hamując działanie prostaglandyn polegające na rozszerzaniu naczyń w nerkach, mogą prowadzić do czynnościowej niewydolności nerki przez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. Należy uważnie monitorować czynność nerek i diurezę szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki, u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:
- u pacjentów w podeszłym wieku,
- jednocześnie stosujących leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. IECA), antagonistów angiotensyny II, sartany, leki moczopędne (patrz punkt 4.5),
- z hipowolemią (niezależnie od przyczyny),
- z zastoinową niewydolnością serca,
- z zespołem nerczycowym,
- z nefropatią toczniową,
- z ciężką niewydolnością wątroby (albuminy surowicy <25 g/l lub wynik ≥10 w skali Child-Pugha).

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

Dawka meloksykamu u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek, poddawanych hemodializie nie powinna być większa niż 7,5 mg. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (tj. u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody
U pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym stosowanie NLPZ może powodować zatrzymywanie sodu, potasu i wody oraz zaburzenia działania natriuretycznego leków moczopędnych. Dodatkowo działanie przeciwnadciśnieniowe może zostać zmniejszone (patrz punkt 4.5). W wyniku tego obrzęk, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze mogą zwiększyć się lub nasilić. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia może być związana z cukrzycą lub jednoczesnym leczeniem, które wiadomo, że zwiększa stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). Zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w takich przypadkach.

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 działania niepożądane związane z leczeniem lekami z grupy NLPZ występują częściej, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacje, 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 prostaglandynowej, 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.

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 pacjentów.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy ≥3 g/dobę:
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi NLPZ (patrz punkt 4.4), również kwasem acetylosalicylowym (podawanym w pojedynczej dawce ≥1 g lub ≥3 g na dobę).

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)
Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami zwiększa ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych
Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane zahamowaniem czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych takich, jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub heparyny u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach należy zachować ostrożność stosując heparynę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.

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

Leki trombolityczne i antyagregacyjne:
Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia ze względu na hamowanie czynności płytek krwi i uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI - Selective serotonin reuptake inhibitors):
Zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II:
NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków zmniejszających ciśnienie tętnicze. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i monitorować czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo (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 (tj. cyklosporyna, takrolimus):
Poprzez działanie mediacyjne prostaglandyn NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny. Podczas jednoczesnego stosowania należy kontrolować czynność nerek. Częsta kontrola czynności nerek jest zalecana zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Wkładka wewnątrzmaciczna:
Opisano zmniejszenie skuteczności wkładki wewnątrzmacicznej podczas stosowania leków z grupy NLPZ.
Zmniejszona skuteczność wkładki wewnątrzmacicznej, występująca podczas stosowania leków z grupy NLPZ, opisana w wywiadzie, wymaga dalszego potwierdzenia.

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

Lit:
Opisano zwiększenie stężenia litu we krwi, podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ (w mechanizmie zmniejszonego wydalania litu przez nerki), który może osiągnąć toksyczne wartości. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z 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 leków 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 czynność 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 oraz punkt 4.8).

<u>Interakcje farmakokinetyczne (Wpływ innych produktów leczniczych 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 wykryto istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych, podczas jednoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi, cymetydyną i digoksyną.

4.6 Ciąża i laktacja

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 i wytrzewienia, 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 podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie embrionów. Wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie embrionów.

Nie należy stosować meloksykamu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to niezbędne. Jeżeli meloksykam jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować możliwie najmniejszą dawkę i możliwie najkrótszy okres leczenia.

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 zamknięciem przewodu tętniczego);
  - zaburzenie czynności nerek, które może prowadzić 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.

Laktacja
Brak doświadczenia dotyczącego stosowania meloksykamu w trakcie karmienia piersią, jednak leki z grupy NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. W związku z powyższym stosowanie meloksykamu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, na podstawie opisanego profilu farmakodynamicznego i 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 i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

Odnotowano obrzęk, nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca związane z leczeniem lekami z grupy NLPZ.

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

Częstości występowania działań niepożądanych podanych poniżej oparte są na zdarzeniach zgłaszanych w 27 badaniach klinicznych trwających co najmniej 14 dni. Dane opierają się na badaniach z udziałem 15197 pacjentów leczonych dawką dobową 7,5 mg lub 15 mg meloksykamu w postaci tabletek lub kapsułek przez okres jednego roku.

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

Działania niepożądane podzielono 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: zaburzenia morfologii krwi (w tym zaburzenia ilości białych krwinek), małopłytkowość, leukopenia
Bardzo rzadko: przypadki agranulocytozy (patrz punkt c)

Zaburzenia układu immunologicznego:
Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne
Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne:
Rzadko: zmienny nastrój, koszmary senne
Częstość nieznana: splątanie, 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
Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca:
Rzadko: kołatanie serca

Niewydolność serca odnotowano w związku z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe:
Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4), zaczerwienienie skóry

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:
Rzadko: napady astmy u pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit:
Bardzo często: niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka
Niezbyt często: utajone lub makroskopowe krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie
Rzadko: zapalenie jelita grubego, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenie przełyku
Bardzo rzadko: perforacja przewodu pokarmowego

Krwotok z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje mogą, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, mieć ciężki przebieg czasem zakończony zgonem (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 i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka
Bardzo rzadko: pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Niezbyt często: retencja sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkty 4.4 i 4.5), zaburzenia wskaźników czynności nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika)
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, szczególnie 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) <u>Informacje Charakteryzujące Indywidualne Ciężkie i (lub) Często Występujące Działania Niepożądane</u>

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

d) <u>Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zaobserwowane w związku ze stosowaniem tego produktu, ale które są powszechnie znane w przypadku innych związków tej klasy</u>

Zgłaszano organiczne uszkodzenie nerek prawdopodobnie w wyniku ostrej niewydolności nerek: w bardzo rzadkich przypadkach śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zespół nerczycowy i martwica brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

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 anafilaktoidalne były zgłaszane po zastosowaniu NLPZ w dawkach terapeutycznych, mogą występować również po przedawkowaniu.

U pacjentów należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące w przypadku przedawkowania leków z grupy NLPZ. 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, 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 89%. Udowodniono, że tabletki, zawiesiny doustne i kapsułki są biorównoważne.
Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, średnie maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 2 godzinach po podaniu zawiesiny i po 5-6 godzinach po podaniu stałych, doustnych postaci produktu leczniczego (kapsułki i tabletki). Podczas podania dawek wielokrotnych stan stacjonarny był osiągany po 3 do 5 dniach. Podawanie raz na dobę prowadzi do osiągnięcia stężenia produktu leczniczego 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). 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 leczniczego jest podobne do stężenia w stanie stacjonarnym w początkowym okresie leczenia. Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego 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% - 40%.

Metabolizm

Meloksykam podlega znaczącej biotransformacji w wątrobie. Zidentyfikowano cztery różne farmakodynamicznie nieaktywne metabolity meloksykamu w moczu. Główny metabolit

5’-karboksymeloksykam (60% dawki) jest tworzony przez oksydację 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 tych dwóch 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 i 15 mg farmakokinetyka meloksykamu jest liniowa.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby i (lub) nerek
Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek 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 u dializowanych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek 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 NLPZ: choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, nadżerki, martwica brodawek nerkowych po długotrwałym podawaniu dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt.

Wykazano, że podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt, powodowało zwiększenie poronień przed- oraz po zagnieżdżeniu zarodka oraz śmiertelność embrionu i płodu. Dodatkowo, u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych, w tym układu sercowo-naczyniowego.

Badania wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów po doustnym podaniu dawek toksycznych dla matek wynoszących 1 mg/kg i większych wykazały zmniejszenie liczby owulacji, zahamowanie implantacji i właściwości embriotoksyczne (zwiększona resorpcja).

Wywołujące zaburzenia dawki przekraczały dawkę terapeutyczną (7,5mg do 15 mg) w zakresie od 10 do 5 razy więcej od dawki podstawowej wyrażonej 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

Sodu cytrynian dwuwodny, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, powidon K-30, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon A, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 lub 500 (10 x 50) tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. E. Plater 53
00-113 Warszawa

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

Melotev, 7,5 mg, tabletki – Pozwolenie Nr: 12153

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

15.03.2006r./21.06.2011r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2011r.