

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENAROS 7,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 7,5 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletka 7,5 mg zawiera 18,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

7,5 mg: jasnożółta, okrągła, płaska, z rowkiem dzielącym o średnicy 7 mm na jednej stronie. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.

Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego

- Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (jedna tabletka 7,5 mg lub połowa tabletki 15 mg). Jeśli konieczne, w przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę (2 tabletki 7,5 mg lub 1 tabletka 15 mg).
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (dwie tabletki 7,5 mg lub jedna tabletka 15 mg). (Patrz również punkt „Szczególne grupy pacjentów”)
W zależności od odpowiedzi terapeutycznej dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (jedna tabletka 7,5 mg lub połowa tabletki 15 mg).

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg/DOBĘ.

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

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres leczenia konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Stan zdrowia pacjenta oraz jego reakcję na leczenie należy okresowo kontrolować, zwłaszcza 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 długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych powinni rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg/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/minutę) nie jest wymagane zmniejszenie dawki. (Pacjenci nie dializowani z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3)

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

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

Dzieci:

Meloksykam jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci poniżej 15 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Meloksykam jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- Nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania jak np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy (aspiryna).
- Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innego NLPZ wystąpiły objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka.
- Podczas trzeciego trymestru ciąży.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych.
- Stwierdzone w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacje, związane z wcześniejszą terapią lekami z grupy NLPZ.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa przewodu pokarmowego i (lub) krwawienie (co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Krwawienia żołądkowo-jelitowe, krwotok z naczyń mózgowych lub inne zaburzenia prowadzące do krwawień.
- Ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać ograniczone do minimum w wyniku stosowania najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres leczenia konieczny do ustąpienia

objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko dotyczące przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego opisane poniżej).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie należy przekraczać zalecanej dawki dobowej ani stosować dodatkowych leków z grupy NLPZ, gdyż może to zwiększać działanie toksyczne produktu bez wyraźnych korzyści terapeutycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

W przypadku braku poprawy po kilku dniach stosowania należy dokonać ponownej oceny korzyści klinicznych.

Przed rozpoczęciem leczenia meloksykmem należy upewnić się, że wszystkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy zostały całkowicie wyleczone. U pacjentów z wyżej wymienionymi schorzeniami w wywiadzie należy zwracać uwagę na możliwość ich nawrotu podczas leczenia meloksykmem.

Działanie na układ pokarmowy

W przypadku podawania wszystkich leków z grupy NLPZ opisywano mogące zakończyć się zgonem krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego, występujące w dowolnym momencie leczenia, z objawami zwiastunowymi lub wcześniejszymi ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi układu pokarmowego lub bez ich wystąpienia.

Ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe w przypadku stosowania dużych dawek leków z grupy NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie, jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwotoków lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych skutecznych dawek. U tych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy wymagają równoczesnego przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych leków mogących zwiększać ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci, zwłaszcza w podeszłym wieku, u których stwierdzono wcześniej działanie toksyczne na przewód pokarmowy, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące żołądka i jelit (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowych etapach leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących równocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń lub krwawień, takich jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny czy leki hamujące agregację płytek, tj. kwas acetylosalicylowy (aspiryna) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia u pacjentów przyjmujących meloksykam owrzodzenia lub krwawień z przewodu pokarmowego, leczenie należy przerwać.

NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna), ponieważ schorzenia te mogą 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.

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

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

Reakcje skórne

W związku z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcji skórnych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem, obejmujących złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje w początkowym okresie leczenia, przy czym pierwsze reakcje pojawiają się w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia. Po pierwszym wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzeń błon śluzowych lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości leczenie meloksykmem należy przerwać.

Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, rzadko opisywano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny lub innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby w surowicy, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi oraz inne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. W większości przypadków były to zmiany niewielkie i przemijające. W przypadku istotnych lub utrzymujących się nieprawidłowości należy przerwać leczenie meloksykmem i wykonać odpowiednie badania.

W wyjątkowych sytuacjach w przypadku ospy wietrznej może dojść do poważnych powikłań infekcyjnych w obrębie skóry i tkanek miękkich. Do tej pory nie można wykluczyć udziału leków z grupy NLPZ w zaostrzeniu tego rodzaju infekcji. Z tego względu zaleca się unikanie stosowania meloksykamu w przypadku ospy wietrznej.

Niewydolność nerek

Poprzez hamowanie rozszerzającego naczynia działania prostaglandyn nerkowych, leki z grupy NLPZ mogą powodować czynnościową niewydolność nerek w wyniku zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. To zdarzenie niepożądane jest zależne od dawki. Na początku leczenia lub w przypadku zwiększania dawki u pacjentów z poniższymi czynnikami ryzyka konieczna jest ścisła kontrola diurezy i czynności nerek:

- Pacjenci w podeszłym wieku
- Pacjenci przyjmujący równocześnie inne leki, np. inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, sartany, leki moczopędne (patrz punkt 4.5)
- Hipowolemia (niezależnie od przyczyny)

- Zastoinowa niewydolność serca
- Niewydolność nerek
- Zespół nerczycowy
- Nefropatia toczniowa
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub ≥ 10 punktów w skali Child-Pugh)

W rzadkich przypadkach leki z grupy NLPZ mogą wywoływać śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę brodawek nerkowych oraz zespół nerczycowy.

Zatrzymanie sodu i wody

Zatrzymanie sodu i wody z możliwością wystąpienia obrzęków, nadciśnienia tętniczego lub nasilenia nadciśnienia, nasilenia niewydolności serca. Natychmiast po rozpoczęciu leczenia w przypadku nadciśnienia lub niewydolności serca konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjenta. Produkt może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkt 4.5).

Leki z grupy NLZP mogą powodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie oraz wpływać na natriuretyczne działanie leków moczopędnych, co może prowadzić do zaostrzenia objawów choroby u pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Występowaniu hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub równoczesne podawanie leków powodujących zwiększenie stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu we krwi.

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, drobnej budowy i osłabionych, którzy w związku z tym powinni być poddawani uważnej obserwacji. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których często występują zaburzenia czynności nerek, wątroby i serca. U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się większą częstotliwość działań niepożądanych spowodowanych leczeniem NLPZ. Dotyczy to szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą kończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam, tak jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy istniejącej infekcji.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością należy rozważyć zakończenie stosowania meloksykamu.

Enaros zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Inne NLPZ, w tym salicylany (kwas acetylosalicylowy w dawce $\geq 3\text{g/dobę}$):

Równoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ może, w wyniku działania synergicznego, zwiększyć ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawień w obrębie przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy:

Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawień (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Zwiększone ryzyko krwawień spowodowane zahamowaniem czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie można uniknąć stosowania takiego połączenia konieczne jest dokładne monitorowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego INR.

Leki trombolityczne i hamujące działanie płytek:

Zwiększone ryzyko krwawień spowodowane zahamowaniem czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):

Zwiększone ryzyko krwawienia przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) równoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz leków hamujących cyklooksygenazę może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując skojarzenie powyższych leków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo, konieczne jest odpowiednie nawadnianie pacjentów i ewentualnie monitorowanie czynności nerek (patrz także punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki beta-adrenolityczne):

Podobnie jak w przypadku poprzedniej grupy związków, może wystąpić zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego leków beta-adrenolitycznych (w wyniku zahamowania rozszerzającego naczynia działania prostaglandyn).

Cyklosporyny:

Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny w wyniku działania na prostaglandyny nerkowe. Podczas leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek. Dokładna kontrola czynności nerek jest zalecana zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Wkładki wewnątrzmaciczne:

Istnieją doniesienia, że leki NLPZ zmniejszają skuteczność wkładek wewnątrzmacicznych. Odnotowano zmniejszenie skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ, ale wymaga to dalszego potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne (Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków)

Lit:

Donoszono, iż leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (w wyniku zmniejszenia wydalania litu przez nerki), który może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności stosowania takiego połączenia, należy dokładnie monitorować stężenie litu w osoczu na początku leczenia, podczas dostosowywania dawkowania oraz odstawiania meloksykamu.

Metotreksat:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób jego stężenie w osoczu. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) nie zaleca się jednoczesnego stosowania z lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia interakcji między lekami zawierającymi substancje z grupy NLPZ i metotreksatem należy uwzględnić również u pacjentów przyjmujących małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania należy monitorować liczbę krwinek i czynność nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku, gdy leki z grupy NLPZ i metotreksat podawane są w ciągu 3 dni, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu i zwiększenie jego toksyczności.

Pomimo, że farmakokinetyka metotreksatu (15 mg/tydzień) nie ulegała znaczącym zmianom podczas równoczesnego stosowania meloksykamu, należy uwzględnić, że toksyczność hematologiczna metotreksatu może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ (patrz powyżej). (Patrz punkt 4.8).

Reakcje farmakokinetyczne (Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu)

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza eliminację meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, w wyniku czego klirens meloksykamu ulega zwiększeniu o 50%, a okres półtrwania zmniejsza się do 13±3 godzin. Interakcja ta ma znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono mających znaczenie kliniczne interakcji podczas równoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi, cymetydyną i digoksyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień oraz wytrzewienia wrodzonego i wad serca w związku z zahamowaniem syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych serca i naczyń zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i okresem leczenia. Wykazano, że podanie inhibitorów syntezy prostaglandyny prowadziło do zwiększenia przypadków strat przed i poimplantacyjnych oraz zwiększonej śmiertelności zarodka lub płodu. Ponadto stwierdzono zwiększenie częstości występowania innych wad rozwojowych, w tym wad serca, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie ciąży. Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży meloksykam powinien być podawany wyłącznie w przypadkach bezwzględnej konieczności. Jeśli meloksykam jest stosowany przez

kobiety starające się zajść w ciążę lub w czasie pierwszego lub drugiego trymestru, należy stosować jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy okres leczenia.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory prostaglandyn mogą narazić płód na:

- Działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- Zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek ze zmniejszeniem ilości płynu owodniowego

Pod koniec ciąży matka i noworodek mogą być narażeni na:

- Wydłużenie czasu krwawienia w wyniku zahamowania agregacji płytek, mogącej występować nawet w przypadku bardzo małych dawek.
- Zahamowanie czynności skurczowej macicy, mogące prowadzić do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Z tego względu meloksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Laktacja

Meloksykam przenika do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego potrzebę leczenia matki i korzyści z karmienia piersią należy porównać z potencjalnym zagrożeniem dla noworodka. Zasadniczo, należy unikać stosowania meloksykamu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak na podstawie profilu farmakodynamicznego i zgłaszanych 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 ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

Poniższe dane oparte są na danych z badań klinicznych obejmujących 3750 pacjentów leczonych dobowymi dawkami meloksykamu 7,5 mg lub 15 mg podawanymi przez okres do 18 miesięcy (średni czas leczenia 127 dni).

Uwzględniono również działania niepożądane, które zostały odnotowane po wprowadzeniu produktu obrotu.

Najczęściej występujące 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 preparatu odnotowano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowywano zapalenia żołądka.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), bardzo rzadko ($< 1/10.000$).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Niedokrwistość

Niezbyt często: Zmiany w obrazie morfologicznym krwi: leukocytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza (patrz punkt c)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zmiany nastroju, bezsenność, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Uczucie pustki w głowie, ból głowy

Niezbyt często: Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), szumy uszne, senność

Rzadko: Dezorientacja

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Kołatanie serca, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Napady astmy u niektórych pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Niestrawność, nudności i wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka

Niezbyt często: Krwawienie z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, smoliste stolce, krwawe wymioty

Rzadko: Perforacje przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie okrężnicy, zaostrzenie zapalenia okrężnicy, zaostrzenie choroby Crohna

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego czasami mogą mieć ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Świąd, wysypka

Niezbyt często: Pokrzywka

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe takie jak rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko: Pęcherzowe reakcje skórne takie jak zespół Stevens-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4 i 4.5.)
Rzadko: Ostra czynnościowa niewydolność nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Obrzęki, w tym obrzęki dolnych kończyn

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Przemijające zaburzenia wskaźników czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)
Zaburzenia wskaźników czynności nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika)

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

Opisywano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, których do tej pory nie zaobserwowano w odniesieniu do produktu, ale które przypisywane są innym związkom z tej klasy

Organiczne uszkodzenia nerek prawdopodobnie prowadzące do ostrej niewydolności nerek: informowano o pojedynczych przypadkach śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalikowej, zespołu nerczycowego i martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

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

W wyjątkowych przypadkach w przebiegu ospy wietrznej mogą wystąpić poważne powikłania infekcyjne w obrębie skóry i tkanek miękkich.

4.9 Przedawkowanie

Objawy występujące po ostrym przedawkowaniu leków z grupy NLPZ są zwykle ograniczone do apatii, senności, nudności, wymiotów i bólów w nadbrzuszu, które przemijają zwykle po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Mogą wystąpić krwotoki z przewodu pokarmowego. Ciężki zatrucie może charakteryzować się nadciśnieniem tętniczym, ostrą niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności wątroby, depresją oddechową, śpiączką, drgawkami, zapaścią sercowo-naczyniową i zatrzymaniem czynności serca. Obserwowano reakcje anafilaktyczne podczas stosowania leków z grupy NLPZ, które mogą również pojawić się po przedawkowaniu.

Pacjenci po przedawkowaniu lekami z grupy NLPZ powinni być leczeni objawowo i podtrzymująco. W badaniach klinicznych wykazano przyspieszone wydalanie meloksykamenu w wyniku podania doustnego cholestyraminy w dawce 4 g trzy razy w ciągu doby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe, przeciwzapalne i przeciwreumatyczne leki (NLPZ), oksykamy

Kod ATC: M01AC06

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

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione w klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany. Jednakże co najmniej jeden mechanizm działania jest wspólny dla wszystkich leków z grupy NLPZ (włączając meloksykam): hamowanie syntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesu zapalenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co ma odzwierciedlenie w dużej biodostępności bezwzględnej, wynoszącej 89% po podaniu doustnym (kapsułki).

Wykazano, że tabletki i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 5-6 godzinach w przypadku tabletek i kapsulek i po 2 godzinach w przypadku zawiesiny.

Po podaniu wielokrotnym stan równowagi był osiągany po 3 do 5 dni. Podanie raz na dobę prowadzi do osiągnięcia stężeń wykazujących stosunkowo niewielką fluktuację w zakresie 0,4 – 1,0 µg/ml dla dawek wynoszących 7,5 mg oraz 0,8 – 2,0 µg/ml dla dawek 15 mg (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarym). Maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu w stanie stacjonarym jest osiągane po 5 do 6 godzin w przypadku tabletek, kapsulek i zawiesiny doustnej. Podczas kontynuacji leczenia przez okres dłuższy niż rok stężenie preparatu jest podobne do osiągniętego stężenia w stanie stacjonarym po raz pierwszy. Jednoczesne przyjmowanie preparatu 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 maziowego osiągając stężenia w przybliżeniu równe połowie stężeń w osoczu.

Objętość dystrybucji jest mała, średnio 11 l. Zmienność międzyosobnicza wynosi 30-40%.

Biotransformacja

Meloksykam podlega znaczącej biotransformacji w wątrobie. Zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu w moczu, które są farmakodynamicznie nieczynne. 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, iż CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazy u pacjenta jest prawdopodobnie odpowiedzialna za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

Wydalanie

Meloksykam jest wydany głównie w postaci metabolitów, w równym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dobowej dawki jest wydany w postaci niezmienionej z kałem, podczas gdy tylko śladowe ilości substancji macierzystej są wydane w moczu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość i (lub) nieliniowość

Meloksykam wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek 7,5 mg – 15 mg po podaniu doustnym, jak i domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby i (lub) nerek:

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku 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 nadżerka, martwica brodawek nerkowych po długotrwałym podawaniu dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt.

Badanie wpływu wpływu doustnie podawanego meloksykamu na reprodukcję u szczurów wykazały zmniejszenie owulacji i zahamowanie implantacji oraz działania embriotoksyczne (zwiększenie przypadków resorpcji) dla dawek toksycznych dla samic od 1 mg/kg i większych. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego w dawkach 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików.

Wywołujące zaburzenia dawki przekraczały dawkę terapeutyczną (7,5-15 mg) w zakresie od 10 do 5 razy większe od dawki podstawowej wyrażanej w mg/kg (osoba ważąca 75 kg). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn opisywano pod koniec ciąży działanie fetotoksyczne. Meloksykam nie wykazywał działania mutagennego, ani w badaniach *in vitro* ani *in vivo*. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podaniu dawek znacznie większych niż stosowane klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K25
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (PVC/ PVDC/Aluminium)

7,5 mg: 10, 20 i 30 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medochemie Ltd.
P.O. Box 51409
3505 Limassol
Cypr

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO