

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MELOKSAM 15 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 15 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Każda tabletka zawiera 126 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POŚTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Opis: Tabletka barwy jasnożółtej, okrągła, obustronnie lekko wypukła, po jednej stronie grawer „B 19” i kreska dzieląca, średnica ok. 9 mm.

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

Podanie doustne.

Produkt leczniczy stosuje się raz na dobę w czasie posiłku, popijając wodą lub innym płynem.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Stan zdrowia pacjenta oraz jego reakcja na leczenie powinny być okresowo poddawane ocenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

- Zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów – 7,5 mg na dobę.

W razie konieczności, jeśli nie stwierdza się poprawy, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć do 15 mg na dobę.

- Reumatoidalne zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa – 15 mg na dobę.

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

NIE NALEŻY STOSOWAĆ DAWKI WIĘKSZEJ NIŻ 15 mg NA DOBĘ.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (zzsk) wynosi 7,5 mg na dobę. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych leczenie należy rozpocząć od dawki 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 stosować dawki większej niż 7,5 mg na dobę. Nie ma konieczności redukcji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (przykładowo pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min).

W przypadku pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)

Nie ma konieczności redukcji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby patrz punkt 4.3.

Dzieci

Nie należy stosować produktu leczniczego MELOKSAM 15 mg tabletki u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy.
- Meloksykam nie należy stosować u pacjentów z astmą oskrzelową, polipami nosa, obrzękiem naczyń ruchowym oraz pokrzywką, stwierdzanych w następstwie podawania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych;
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w związku ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w wywiadzie;
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (dwa lub więcej epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgu lub inne krwawienia;
- Ciężka niewydolność serca;
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

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 działań niepożądanych (patrz punkt 4.2, oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku braku działania terapeutycznego nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani stosować dodatkowo innych leków z grupy NLPZ, gdyż może to zwiększać działanie toksyczne meloksykamu bez wyraźnych korzyści terapeutycznych.

Nie należy stosować meloksykamu jednocześnie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym także z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

W przypadku braku poprawy w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia należy dokonać ponownej oceny korzyści klinicznych.

W celu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa terapii, przed rozpoczęciem leczenia meloksykamem należy upewnić się, że wszystkie podane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej przewodu pokarmowego zostały całkowicie wyleczone. U pacjentów, u których stwierdzono te zaburzenia należy zawsze uwzględnić możliwość ich nawrotu podczas leczenia meloksykamem.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ mogą wystąpić zmiany parametrów laboratoryjnych, tzn.: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny, zmiany innych

parametrów charakteryzujących czynność wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi. Są to zwykle zaburzenia łagodne i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące i utrzymują się, należy przerwać leczenie meloksykamem i przeprowadzić odpowiednie badania kontrolne.

Alkohol może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia i choroby wrzodowej przewodu pokarmowego, jeśli stosowany jest równocześnie z NLPZ, takimi jak meloksykam.

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, drobnej budowy i osłabionych, którzy w związku z tym powinni być dokładnie monitorowani. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ szczególną uwagę należy zwracać na pacjentów w podeszłym wieku, u których często czynność nerek, wątroby i serca jest zaburzona. U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się zwiększoną częstotliwość występowania działań niepożądanych podczas stosowania NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam, tak jak inne leki z grupy NLPZ może maskować objawy współistniejącej choroby infekcyjnej.

Stosowanie meloksykamu, może niekorzystnie wpływać na płodność i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub, które są poddawane badaniom w związku z bezpłodnością, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Wpływ na przewód pokarmowy

W następstwie stosowania wszystkich leków z grupy NLPZ informowano o występowaniu krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą być śmiertelne. Powikłania mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, z objawami zwiastunowymi i wcześniejszymi ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit lub bez ich wystąpienia.

Ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji jest większe w przypadku stosowania dużych dawek leków z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie, jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwawień lub perforacji (patrz punkt 4.4), oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od najmniejszych skutecznych dawek.

U tych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy równocześnie wymagają przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększać ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy rozważyć jednoczesne podawanie leków zmniejszających wydzielanie soku żołądkowego (np. mizoprostol, inhibitory pompy protonowej), (patrz poniżej i punkt 4.5). Pacjenci, szczególnie w podeszłym wieku, u których wykazano wcześniej działanie toksyczne na przewód pokarmowy, powinni zgłaszać wszelkie objawy żołądkowo-jelitowe (szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym etapie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki mogące zwiększyć ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawień, takie jak kortykosteroidy, doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, acenokumarol), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), leki antyagregacyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia u pacjenta przyjmującego meloksykam choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawień z przewodu pokarmowego, leczenie należy przerwać.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie zaburzeniami przewodu pokarmowego, takimi jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy choroba Leśniowskiego-Crohna, ponieważ może wystąpić ich zaostrzenie (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 (szczególnie w dużych dawkach przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (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 ze stosowaniem NLPZ bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym, obejmujących złuszczone zapalenie naskórka, zespół Stevens-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji istnieje w początkowym okresie leczenia, przy czym pierwsze objawy w większości przypadków pojawiają się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Należy przerwać leczenie meloksykmem po wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzeń błon śluzowych lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości.

Wpływ na czynność nerek

Leki z grupy NLPZ hamują w nerkach syntezę prostaglandyn regulujących przepływ nerkowy, a nasilenie tego działania jest zależne od dawki. Podanie meloksykamu pacjentom z zaburzeniami przepływu nerkowego lub zmniejszoną objętością krwi krążącej może nasilać objawy zaburzenia czynności nerek. Parametry czynności nerek powracają do stanu wyjściowego po odstawieniu produktu. U tych pacjentów podczas leczenia meloksykmem niezbędna jest kontrola diurezy i innych biochemicznych parametrów czynności nerek.

Największe ryzyko wystąpienia powyższych reakcji stwierdza się w następujących grupach pacjentów:

- u pacjentów w podeszłym wieku;
- u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (sartany) lub leki moczopędne (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów w stanie hipowolemii (niezależnie od przyczyny);
- u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca;
- u pacjentów z niewydolnością nerek;
- u pacjentów z zespołem nerczycowym;
- u pacjentów z neuropatią toczniową;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub wynik w klasyfikacji Child-Pugh ≥ 10).

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

Zatrzymanie sodu i płynów

Retencja sodu i płynów może powodować obrzęk, nadciśnienie tętnicze lub zaostrzenie istniejącego nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca. W przypadku nadciśnienia lub niewydolności serca konieczne jest monitorowanie pacjenta od początku leczenia. Meloksykam może osłabiać hipotensyjne działanie stosowanych leków (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą spowodować retencję sodu, potasu i płynów oraz zaburzać działanie natriuretyczne leków moczopędnych, a w konsekwencji może to prowadzić do zaostrzenia objawów choroby (patrz punkt 4.2 oraz 4.3).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca oraz równoczesna terapia lekami, które zwiększają stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia potasu we krwi.

Substancje pomocnicze, biologicznie czynne

MELOKSAM 15 mg tabletki zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- *Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym salicylany (kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/d)*
Stosowanie meloksylamu z innymi lekami z grupy NLPZ zwiększa ryzyko owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego ze względu na synergistyczne działanie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksylamu i innych NLPZ (patrz punkt 4.4).
- *Kortykosteroidy*
Zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej przewodu pokarmowego lub krwawień (patrz punkt 4.4).
- *Doustne leki przeciwzakrzepowe*
NLPZ mogą nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna i acenokumarol. Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie NLPZ i doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania tych leków należy starannie kontrolować INR.
- *Leki trombolityczne i antyagregacyjne (przeciwplatekcyjne)*
W wyniku zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego zwiększa się ryzyko krwawień.
- *Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)*
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- *Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II*
Stosowanie NLPZ jednocześnie z lekami moczopędnymi i innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może zmniejszać ich skuteczność. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni, pacjenci w wieku podeszłym) jednoczesne podawanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) i inhibitorów konwertazy angiotensyny syntezy prostaglandyn może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, włącznie z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek (zwykle odwracalnej). Wymienione połączenia lekowe powinny być stosowane ostrożnie, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Przed rozpoczęciem takiej terapii pacjenci powinni zostać odpowiednio nawodnieni. Należy także rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii i okresowo później (patrz punkt 4.4).
- *Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki β -adrenolityczne)*
Może wystąpić spadek hipotensyjnego działania leków β -adrenolitycznych (w następstwie zahamowania syntezy prostaglandyn o działaniu naczyniorozszerzającym).
- *Cyklosporyna*
NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny poprzez wpływ na prostaglandyny nerkowe. W czasie leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek, szczególnie u osób starszych.
- *Wkładka wewnątrzmaciczna (IUD)*
Były zgłaszane przypadki zmniejszenia skuteczności wkładki wewnątrzmacicznej podczas stosowania leków z grupy NLPZ, jednak wymagane jest dalsze potwierdzenie tego działania.

Interakcje farmakokinetyczne – wpływ meloksylamu na farmakokinetykę innych preparatów

- *Sole litu*
NLPZ mogą powodować zwiększenie stężenia litu we krwi (poprzez zmniejszenie jego wydalania przez nerki) aż do osiągnięcia wartości toksycznych. Stosowanie NLPZ jednocześnie z solami litu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). W razie konieczności zastosowania takiego połączenia zalecane jest monitorowanie stężenia litu w osoczu podczas całego okresu terapii, a szczególnie na początku, po zmianach dawkowania i po zaprzestaniu stosowania meloksylamu.
- *Metotreksat*

NLPZ mogą zmniejszać cewkową sekrecję metotreksatu, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu. Nie należy przyjmować meloksykamu podczas leczenia wysokimi dawkami metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień – patrz punkt 4.4). Przy mniejszych dawkach metotreksatu należy rozważyć ryzyko interakcji, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. W przypadku konieczności zastosowania leczenia skojarzonego niezbędna jest okresowa kontrola morfologii krwi i czynności nerek. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku, kiedy metotreksat i meloksykam są podawane w odstępie 3 dni lub krótszym. Wówczas stężenie metotreksatu może osiągnąć poziom toksyczny.

Chociaż farmakokinetyka metotreksatu, podawanego w dawce 15 mg/tydzień nie była w sposób istotny zaburzana przez meloksykam należy brać pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności metotreksatu w stosunku do układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne – wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu

- *Cholestyramina*

Cholestyramina przyspiesza eliminację meloksykamu, zaburzając jego krążenie jelitowo-wątrobowe i prowadząc do wzrostu klirensu o 50% i skrócenia okresu półtrwania do 13 godz. (± 3 godz.). Ta interakcja jest istotna klinicznie.

Nie zaobserwowano istotnych farmakokinetycznych interakcji podczas jednoczesnego podawania meloksykamu z preparatami zmniejszającymi kwaśność soku żołądkowego, cymetydyną, digoksyną oraz furosemidem. Nie można wykluczyć interakcji z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

4.6. Ciąża i laktacja

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień i wad serca oraz rozszczepu powłok brzusznych po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wad serca uległo zwiększeniu od poniżej 1% do około 1,5%. Przyjmuje się, że ryzyko może wzrastać z przyjętą dawką i długością trwania terapii. U zwierząt podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn okazało się powodować zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnej utraty ciąży oraz zwiększenie śmiertelności zarodka lub płodu. Ponadto u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększenie częstości różnych wad, w tym sercowo-naczyniowych. Preparatów meloksykamu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Wówczas powinna być stosowana najniższa skuteczna dawka i najkrótszy możliwy okres kuracji. W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (włącznie z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego Botalla i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenie czynności nerek, które może rozwinąć się do niewydolności nerek z małowodziem pod koniec ciąży;
 - przedłużenie czasu krwawienia – działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet w przypadku bardzo małych dawek;
 - zahamowanie skurczów macicy, prowadzące do opóźnienia lub przedłużenia akcji porodowej.
- Produktu leczniczego MELOKSAM 15 mg tabletki nie należy stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Nie należy stosować meloksykamu u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma specyficznych badań wpływu meloksykamu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej na podstawie profilu farmakodynamicznego i zgłoszonych działań niepożądanych można przyjąć, że meloksykam nie ma lub ma zaniedbywalnie mały wpływ na te zdolności. Jeśli jednak wystąpią zaburzenia widzenia, senność, zwroty głowy lub inne zaburzenia ze

strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się powstrzymywanie się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale i w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka poważnych incydentów zakrzepowo – zatorowych, takich jak zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu (patrz punkt 4.4).

Obrzęki, nadciśnienie i niewydolność serca były zgłaszane w związku ze stosowaniem NLPZ.

Najczęściej obserwuje się żołądkowo-jelitowe objawy niepożądane. Mogą wystąpić wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego (czasem śmiertelne, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym – patrz punkt 4.4).

Zgłaszano wystąpienie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, niestrawności, bólów brzucha, smolistych stolców, krwistych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, zaostrzeń wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie żołądka.

Każde niżej wymienione zdarzenie niepożądane zostało sklasyfikowane według częstości występowania, według grup układowo - narządowych (SOC – zgodnie z terminologią słownika MedDRA) oraz według ciężkości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zwiększającą się ciężkością.

Częstość możliwych działań niepożądanych opisano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość SOC	Często występują	Niezbyt często występują	Rzadko występują
Badania diagnostyczne		Nieprawidłowe parametry czynności nerek*, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, hiperkaliemia	
Zaburzenia serca		Uczucie kołatania serca	Dławica piersiowa, niewydolność serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Trombocytopenia**, leukopenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu nerwowego	Oszłomienie i zawroty głowy (2%)	Szumy uszne, senność	Dezorientacja, stan splątania
Zaburzenia oka			Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Infekcje górnych dróg oddechowych (2%), objawy grypopodobne (4%), zapalenie gardła (1%)		Duszność, ostry napad astmy u pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy lub na inne NLPZ
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność (5%), nudności (4%), wymioty, ból brzucha (2%), zaparcia, wzdęcia z	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, jawne lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy***	Zapalenie błony śluzowej żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki

	oddawaniem gazów (3%), biegunka (3%)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Retencja sodu i wody (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Ostra nieorganiczna niewydolność nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (1%), świąd	Pokrzywka	Nadwrażliwość na światło słoneczne, wyjątkowo skórne zmiany pęcherzowe, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Spadek lub wzrost masy ciała
Zaburzenia naczyniowe		Podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego, zaczerwienienie twarzy	Zapalenie naczyń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych		Gorączka, osłabienie, uderzenia ciepła, złe samopoczucie, omdlenie
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny lub reakcje rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, żółtaczka
Zaburzenia psychiczne			Podwyższony apetyt, nerwowość, lęk, depresja, bezsenność, koszmary senne

*Organiczne uszkodzenie nerek, prowadzące do ostrej niewydolności tego narządu, było zgłaszane w następstwie stosowania innych substancji z grupy NLPZ i może wystąpić po zastosowaniu meloksykamu, chociaż dotąd nie było zgłaszane. W szczególności obserwowano: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostrą martwicę cewek, zespół nerczycowy i martwicę brodawek (patrz punkt 4.4).

**Zgłaszano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi, potencjalnie miętoksycznymi lekami.

***Owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego może mieć ciężki przebieg, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym (patrz punkt 4.4).

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy przyjąć zasadę przyjmowania leku w możliwie najkrótszym czasie i w możliwie najmniejszej dawce. Nie należy przekraczać zalecanej przez producenta maksymalnej dawki dobowej 15 mg (patrz punkt 4.2).

4.9. Przedawkowanie

Objawami ostrego przedawkowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych są najczęściej: letarg, senność, nudności, wymioty i ból w nadbrzuszu, które są generalnie odwracalne pod warunkiem zastosowania leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. W ciężkich zatruciach może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresja oddechowa, śpiączka, drgawki, zapaść krążeniowa i zatrzymanie czynności serca. Reakcje anafilaktyczne były zgłaszane po NLPZ po przyjęciu dawek terapeutycznych i mogą wystąpić także w następstwie przedawkowania.

Po stwierdzeniu przedawkowania NLPZ należy wdrożyć właściwe leczenie objawowe i podtrzymujące. Przyspieszona eliminacja meloksykamu w następstwie doustnego podania cholestyraminy w dawce 4 g trzy razy na dobę została wykazana w badaniu klinicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy; kod ATC: M01AC06.

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Przeciwzapalne działanie meloksykamu zostało udowodnione na klasycznych modelach reakcji zapalnej i polega, między innymi na hamowaniu aktywności enzymatycznej cyklooksygenazy COX-2, która uczestniczy w biosyntezie prostaglandyn w miejscu toczących się procesów zapalnych.

W organizmie cyklooksygenaza występuje w dwóch formach COX-1 i COX-2. Cyklooksygenaza COX-1 występuje w różnych komórkach i pełni funkcje fizjologiczne. Uczestniczy w syntezie prostaglandyn, które chronią błonę śluzową przewodu pokarmowego i zapewniają prawidłowy przepływ krwi przez nerki. Cyklooksygenaza COX-2 jest czynnikiem wywołującym i podtrzymującym procesy zapalne. Meloksykam wykazuje znacznie wyższe powinowactwo w stosunku do COX-2 niż COX-1.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam z przewodu pokarmowego wchłania się dobrze. Stałe stężenie w osoczu osiąga po 3 do 5 dni stosowania. Stężenie meloksykamu w osoczu zależne jest od podanej dawki. Długotrwałe stosowanie meloksykamu nie wpływa na jego stężenie w osoczu.

Dystrybucja

Meloksykam silnie wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami (99%). Łatwo przenika do płynu stawowego osiągając w nim 50% stężenia występującego w osoczu. Objętość dystrybucji jest niska i wynosi około 11 l.

Metabolizm

W organizmie meloksykam podlega intensywnym przemianom metabolicznym w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne, nieaktywne farmakodynamicznie metabolity meloksykamu. Badania *in vitro* sugerują, że w metabolizmie meloksykamu istotną rolę pełni izoenzym CYP 2C9 i w mniejszym stopniu CYP 3A4. Za powstawanie pozostałych dwóch metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% przyjętej dawki, odpowiada aktywność peroksydazowa osocza.

Wydalenie

Meloksykam wydalaný jest głównie w postaci metabolitów, które występują w równym stopniu w moczu i w kale. Tylko około 5% dawki jest wydalané w postaci niezmienionej z kałem, a śladowe ilości w moczu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin.

Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby/nerek

Łagodna i umiarkowana niewydolność wątroby ani nerek nie wpływa na kinetykę leku w istotny sposób. W krańcowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może skutkować zwiększeniem stężenia wolnego meloksykamu i wówczas nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym średni klirens osoczowy w stanie równowagi jest nieznacznie mniejszy niż w młodszych grupach wiekowych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny meloksykamu w badaniach przedklinicznych był taki sam jak dla innych NLPZ; wykazano nadżerki i owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz martwicę brodawek nerkowych w następstwie długotrwałego stosowania dużych dawek u dwóch gatunków zwierząt laboratoryjnych.

Badania płodności u szczurów wykazały zmniejszenie ilości owulacji i hamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (zwiększenie częstości resorpcji płodu) po podaniu doustnie dawek 1 mg/kg i większych. Badania u szczurów i królików, którym podawano odpowiednio do 4 mg/kg i do 80 mg/kg meloksykamu, nie ujawniły działania teratogennego. Dawki te przekraczały wartości terapeutyczne dla człowieka (7,5 – 15 mg) odpowiednio dziesięcio- lub pięciokrotnie (otrzymane z przeliczenia dawki na kg mc. na osobę o masie 75 kg). Obserwowano działanie fetotoksyczne w końcowej fazie ciąży wykazywane przez wszystkie inhibitory konwertazy angiotensyny syntezy prostaglandyn.

W badaniach *in vivo* i *in vitro* nie dowiedziono mutagenności meloksykamu. Nie wykazano rakotwórczości u szczurów i myszy w dawkach znacznie wyższych niż terapeutyczne

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Jeden blister zawiera 10 tabletek. W opakowaniu zewnętrznym (pudełko tekturowe) znajduje się 1 lub 2 blistry po 10 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05- 825 Grodzisk Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:

20-