

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melobax 15
15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 15 mg meloksykamu
Substancja pomocnicza: każda tabletką zawiera 81,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Jasnożółta tabletką o okrągłym kształcie, z rowkiem dzielącym na jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

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

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

Należy okresowo kontrolować, jak pacjent reaguje na leczenie i w jakim stopniu wymaga leczenia objawowego, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

- Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg).
W razie konieczności, w przypadku braku poprawy, dawka może zostać zwiększona do 15 mg/dobę (jedna tabletką 15 mg).
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (jedna tabletką 15 mg) (patrz również – „Szczególne grupy pacjentów” poniżej).
- W zależności od odpowiedzi terapeutycznej dawka może zostać zmniejszona do 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg).

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 MG/DOBĘ.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2):
Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych powinni zacząć leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z powodu ciężkiej niewydolności nerek nie należy przekraczać dawki 7,5 mg na dobę.

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym upośledzeniem niewydolności nerek (tj. u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min). (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, ale niedializowani – patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

Nie ma konieczności zmniejszania dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby – patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

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

Ten produkt leczniczy dostępny jest również w innych mocach, które mogą być właściwsze.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na meloksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub nadwrażliwość na substancje o podobnym mechanizmie działania np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy podawać pacjentom, u których występują objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ;
- trzeci trymestr ciąży i podczas laktacji (patrz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”);
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane przyczynowo z uprzednim leczeniem NLPZ;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawroty choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia);
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- ciężka, niedializowana niewydolność nerek;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie naczyniowo-mózgowe lub inne krwawienia w wywiadzie;
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować stosując możliwie najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie jak najkrótszy okres czasu konieczny do uzyskania kontroli objawów (patrz punkt. 4.2, oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Zalecana maksymalna dawka dobową nie powinna być przekraczana w przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego, nie należy również jednocześnie stosować innych leków z grupy NLPZ, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia działania toksycznego, przy braku dowodów dotyczących korzyści terapeutycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest odpowiedni w leczeniu pacjentów, u których konieczne jest uzyskanie ulgi w ostrych objawach bólowych.

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

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

Reakcje skórne

- Poważne i zagrażające życiu reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *SJS Stevens – Johnson syndrome*) oraz toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *TEN –toxic epidermal necrolysis*), zaobserwowano podczas stosowania meloksykamu.
- Pacjenci powinni być informowani o objawach i uważnie obserwować reakcje skórne. Największe ryzyko wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry, SJS lub TEN jest na początku leczenia (w ciągu pierwszych tygodni). W większości przypadków objawy występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.
- Jeśli objawy złuszczonego zapalenia skóry, SJS lub TEN (np.: progresywna wysypka na skórze, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) są obecne, należy przerwać leczenie meloksykalem natychmiast po zauważeniu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.
- Najlepsze wyniki w opanowaniu SJS i TEN uzyskuje się poprzez wczesne rozpoznanie i natychmiastowe przerwanie stosowania domniemanego produktu leczniczego. Szybkie odstawienie produktu leczniczego wiąże się z lepszym rokowaniem.
- Jeśli u pacjenta stosującego meloksykam występuje SJS lub TEN, meloksykamu nie wolno zastosować w leczeniu powtórnym w dowolnym czasie.
- U pacjentów stosujących leki z grupy NLPZ włączając oksykamy mogą pojawić się poważne zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości (tj. reakcja anafilaktyczna). Należy przerwać leczenie meloksykalem natychmiast po zauważeniu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

Wpływ na układ pokarmowy

W przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, w każdym momencie leczenia opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które może być śmiertelne, poprzedzone lub nie objawami ostrzegawczymi i występujące u pacjentów z wywiadem lub bez w kierunku ciężkich chorób przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów leczenie należy rozpoczynać stosując najmniejszą dostępną dawkę. Leczenie skojarzone produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami aspiryny lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci zgłaszający w wywiadzie toksyczne działanie na przewód pokarmowy, w szczególności pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na początku leczenia. Pacjenci z objawami w obrębie przewodu pokarmowego lub z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (tj. wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna) powinni pozostawać pod obserwacją w kierunku zaburzeń czynności przewodu pokarmowego, a szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna stosowana leczniczo lub u pacjentów w wieku geriatrycznym, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, włącznie z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dawkach działających przeciwzapalnie (≥ 1 g jako pojedyncza dawka lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia przewodu pokarmowego należy zaprzestać stosowania meloksykamu.

Pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna) leki z grupy NLPZ należy podawać z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Konieczna jest odpowiednia obserwacja oraz wydawanie właściwych zaleceń pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i (lub) zastoinową niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w wywiadzie, ponieważ odnotowano przypadki zatrzymania płynów oraz obrzęki w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Kliniczne monitorowanie ciśnienia krwi u pacjentów z grupy ryzyka zalecane jest przed rozpoczęciem leczenia oraz w szczególności w trakcie rozpoczynania leczenia meloksykadem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ, w tym meloksykamu (w szczególności w dużych dawkach oraz długotrwale) może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (na przykład zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku meloksykamu.

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

Parametry czynności wątroby i nerek

Podobnie jak podczas stosowania większości leków z grupy NLPZ, sporadycznie może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, stężenia bilirubiny w surowicy lub innych wskaźników czynności wątroby, a także zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi, jak również innych zmian wskaźników badań laboratoryjnych. W większości są to objawy przemijające oraz nieznaczne. Należy odstawić meloksykam i wykonać odpowiednie badania, gdy tego typu zaburzenia są znaczące lub utrzymujące się.

Czynnościowa niewydolność nerek

Leki z grupy NLPZ poprzez hamowanie działania rozszerzającego naczynia krwionośne prostaglandyn nerkowych, mogą spowodować zaburzenia czynności nerek i zmniejszać przesączanie kłębuszkowe. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. Na początku leczenia oraz po zwiększeniu dawki należy uważnie kontrolować wydalanie moczu oraz czynność nerek u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- podeszły wiek;
- jednoczesne leczenie inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, sartanami, lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”);
- hipowolemia (niezależnie od przyczyny);
- zastoinowa niewydolność serca;
- niewydolność nerek;
- zespół nerczycowy;

- nefropatia toczniowa;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (albumina surowicy < 25 g/l lub ≥ 10 w skali Child-Pugh).

W rzadkich przypadkach stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna być większa niż 7,5 mg. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (tj. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie

Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, oraz zaburzenia działania natriuretycznych leków moczopędnych. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u wrażliwych pacjentów mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Cukrzyca lub jednocześnie leczenie, które zwiększa stężenie potasu we krwi może sprzyjać rozwojowi hiperkaliemii (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w wieku podeszłym, o wątej budowie ciała lub osłabionych, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Podobnie jak podczas stosowania innych leków z grupy NLPZ, istnieje konieczność szczególnie dokładnej obserwacji pacjentów w wieku podeszłym, u których często występują zaburzenia czynności nerek, wątroby i serca. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w szczególności krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas podawania meloksykamu pacjentom z astmą oskrzelową czynną lub w wywiadzie, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą powodować skurcz oskrzeli u tych pacjentów.

Meloksykam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy choroby podstawowej.

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak innych leków hamujących syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn, może prowadzić do zaburzeń płodności i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub poddawanych badaniu przyczyn niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Melobax zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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

Badania interakcji przeprowadzone zostały wyłącznie na osobach dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy >3 g/d:

jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4) z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie (≥ 1 g jako pojedyncza dawka lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową) nie jest zalecane.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):

jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych:

ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest znacząco zwiększone z powodu zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych ani heparyny stosowanej u pacjentów w wieku geriatrycznym lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4). W pozostałych przypadkach stosowania heparyny zalecane jest zachowanie ostrożności z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia.

Jeśli uniknięcie jednoczesnego stosowania tych leków nie jest możliwe należy ściśle kontrolować INR.

Leki trombolityczne i antyagregacyjne:

zwiększone ryzyko krwawienia w wyniku zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):

wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

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 zaburzoną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków hamujących aktywność cyklooksygenazy może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek, która zwykle jest odwracalna. Dlatego też połączenie tych leków należy stosować z zachowaniem ostrożności, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym okresie leczenia zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (spowodowane zahamowaniem syntezy prostaglandyn działających rozkurczająco na naczynia).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):

Może wystąpić zwiększenie działania nefrotoksycznego *inhibitorów kalcyneuryny* w wyniku działania leków z grupy NLPZ z powodu wpływu na prostaglandyny nerkowe. Podczas leczenia skojarzonego zaleca się obserwację czynności nerek. Uważna kontrola czynności nerek zalecana jest szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Wkładki wewnątrzmaciczne:

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

Interakcje farmakokinetyczne: wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków

Lit:

Odnotowano, że leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (w wyniku zmniejszonego wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). W przypadku konieczności zastosowania leczenia skojarzonego zaleca się dokładną kontrolę stężenia litu w osoczu podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawkowania i po odstawieniu meloksykamu.

Metotreksat:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, przez co zwiększa się jego stężenie w osoczu. Dlatego nie jest zalecane leczenie skojarzone lekami z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ i metotreksemat należy rozważyć również u pacjentów przyjmujących małe dawki metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. W razie konieczności leczenia skojarzonego należy obserwować wskaźniki krwi i wskaźniki czynności nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić w sytuacjach, gdy metotreksat podawany jest jednocześnie z lekami z grupy NLPZ do 3 dni, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu i zwiększenie działania toksycznego.

Pomimo tego, że farmakokinetyka metotreksatu (w dawkach 15 mg/tydzień) nie zmieniała się znacząco pod wpływem jednoczesnego podawania meloksykamu, to należy zawsze mieć na uwadze możliwość zwiększenia toksyczności hematologicznej metotreksatu po podaniu leków z grupy NLPZ (patrz wyżej) (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamuCholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, co powoduje zwiększenie klirensu meloksykamu o 50% i skrócenie okresu półtrwania do 13 ± 3 godz. Ta interakcja ma znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z podawanymi równocześnie lekami zobojętniającymi, cymetydyną i digoksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój embrionalny lub płodowy. Dane z przeprowadzonych badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i deformacji mięśnia sercowego oraz wytrzewienia wrodzonego w wyniku stosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym stadium ciąży. Całkowite ryzyko wystąpienia deformacji sercowo-naczyniowych wzrosło z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko rośnie wraz z wielkością dawki i czasem trwania leczenia. Podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn u zwierząt wykazało zwiększoną liczbę poronień przed i po zagnieżdżeniu oraz śmiertelność embrionalno-płodową. Ponadto, u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w czasie trwania organogenezy odnotowano zwiększoną liczbę przypadków różnego rodzaju deformacji, w tym sercowo-naczyniowych. Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży nie należy stosować meloksykamu, chyba że jest to absolutnie konieczne. Jeżeli meloksykam jest podawany kobietom próbującym zajść w ciążę lub będącym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawkę należy utrzymać na możliwie najniższym poziomie, a leczenie powinno trwać jak najkrócej.

Podczas trwania trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie

* płodu na:

- uszkodzenie serca i płuc (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
 - zaburzenie czynności nerek, które może przejść w niewydolność nerek z jednocześnie występującym małowodziem;
- * noworodka i matki w końcowym okresie ciąży na:
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
 - zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzące do opóźnionego lub wydłużonego porodu.

Z tych powodów meloksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Podczas gdy nie ma doświadczenia z meloksykadem wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak na podstawie profilu farmakodynamicznego i raportowanych działań niepożądanych można przypuszczać, że meloksykam nie ma wpływu lub ma jedynie niewielki wpływ na te zdolności. Jednakże w przypadku pojawienia się zaburzeń widzenia lub senności, zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego lub innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego zaleca się powstrzymanie od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie niektórych leków NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się z niewielkim wzrostem ryzyka występowania zatorów tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar) (patrz punkt 4.4).

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

Najczęściej obserwowane działania niepożądane występują w przewodzie pokarmowym. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, objawów niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenia zapalenia okrężnicy oraz choroby Crohna (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Rzadziej donoszono o występowaniu zapalenia błony śluzowej żołądka.

Częstość występowania działań niepożądanych podana poniżej jest oparta na odpowiadającej częstości występowania działań niepożądanych w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia wynosił co najmniej 14 dni. Dane te są oparte na badaniach klinicznych, w których wzięło udział 15 197 pacjentów, którym podawano dawki doustne wynoszące 7,5 mg lub 15 mg meloksykamu w postaci tabletek lub kapsułek, przez okres do 1 roku.

Poniżej uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania meloksykamu po wprowadzeniu do sprzedaży.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

b) Lista działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość

Rzadko: Nieprawidłowe wskaźniki morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych), leukopenia, trombocytopenia

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach występowania agranulocytozy (patrz podpunkt c).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcje alergiczne inne niż reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne

Nieznana: Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zmienne nastroje, koszmary senne

Nieznana: Stan splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy

Niezbyt często: Zawroty głowy, senność

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenie widzenia, w tym niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Rzadko: Szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko: Kołatanie serca

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Zwiększenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4), zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Astma oskrzelowa u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę lub inne leki z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka

Niezbyt często: Utażone lub widoczne krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie

Rzadko: Zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku

Bardzo rzadko: Perforacja przewodu pokarmowego

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja mogą mieć czasem ciężkie nasilenie i mogą być potencjalnie śmiertelne, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub bilirubiny)
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
Rzadko: Ciężkie niepożądane reakcje skórne: obserwowano zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno - rozplywną martwicę naskórka (patrz punkt 4.4), pokrzywka
Bardzo rzadko: Pęcherzowe objawy skórne, rumień wielopostaciowy
Nieznana: Reakcja nadwrażliwości na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) stężenia mocznika w surowicy)
Bardzo rzadko: Ciężka niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Obrzęki, w tym obrzęki kończyn dolnych.

c) Informacje o ciężkich i (lub) często występujących działaniach niepożądanych

Opisywano bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy u pacjentów przyjmujących meloksykam i inne leki o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, które nie były jeszcze zgłoszone w związku ze stosowaniem produktu, ale które są uważane za występujące na skutek stosowania innych związków w tej klasie leków

Odnotowano przypadki organicznego uszkodzenia nerek prawdopodobnie na skutek ciężkiej niewydolności nerek: bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy cewek nerkowych, zespołu nerczycowego oraz martwicy brodawkowej (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania leków z grupy NLPZ ograniczają się najczęściej do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które na ogół przemijają w wyniku odpowiedniego leczenia wspomagającego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, ostrej niewydolności nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresji oddechowej, śpiączki, drgawek, zapaści krążeniowej i zatrzymania czynności serca. Reakcje rzekomoanafilaktyczne, które obserwowano podczas stosowania leków z grupy NLPZ, mogą również pojawić się po przedawkowaniu. Pacjentów po przedawkowaniu leków z grupy NLPZ należy leczyć objawowo i wspomagająco. W badaniu klinicznym zaobserwowano, że cholestyramina w dawce 4 g podawana doustnie trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowy lek przeciwzapalny, oksykamy.
Kod ATC: M01AC06.

Meloksykam zaliczany jest do klasy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należących do grupy oksykamów, o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało potwierdzone na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, jego dokładny mechanizm działania nie jest znany. Jednakże znany jest przynajmniej jeden mechanizm działania wspólny dla wszystkich leków z grupy NLPZ (włącznie z meloksykmem), tj. hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów zapalenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co ma odzwierciedlenie w wysokiej całkowitej biodostępności wynoszącej 89% po podaniu doustnym (kapsułki). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2 godzin dla zawiesiny i w ciągu 5-6 godzin dla form stałych postaci doustnych (kapsułek i tabletek).

Po wielokrotnym podaniu stan stacjonarny osiąga się w ciągu 3 do 5 dni. Podanie jednorazowej dawki w ciągu doby prowadzi do uzyskania stężenia w osoczu w zakresie 0,4-1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg i 0,8-2,0 µg/ml dla dawki 15 mg z relatywnie niewielkimi wahaniami między wartościami minimalnymi i maksymalnymi (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie stacjonarnym). Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym meloksykam osiąga po pięciu do sześciu godzinach dla tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Długotrwałe leczenie przez dłuższy niż rok wywołuje stężenia produktu podobne do stężeń obserwowanych podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego po raz pierwszy. Posiłki nie wpływają na wchłanianie meloksykamu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam wiąże się bardzo silnie z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej osiągając wartość połowy stężeń w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała i wynosi średnio 11 litrów. Zmienność osobnicza kształtuje się na poziomie 30-40%.

Biotransformacja

Meloksykam podlega znacznej biotransformacji w wątrobie. Zidentyfikowano w moczu cztery różne nieczynne farmakodynamicznie metabolity meloksykamu. Główny metabolit to 5'-karboksymeloksykam (60% dawki) powstaje w wyniku utlenienia metabolitu pośredniego 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. Aktywność peroksydazowa organizmu odpowiada prawdopodobnie za dwa pozostałe metabolity, które przekształcają odpowiednio 16 % i 4 % podanej dawki.

Wydalanie

Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów w równym stopniu w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dobowej dawki jest wydalone z kałem w postaci niezmienionej, podczas gdy jedynie śladowe ilości substancji macierzystej są wydalone w moczu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens w osoczu wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość / nieliniowość

Po doustnym lub domięśniowym podaniu zakresu dawek leczniczych 7,5 mg oraz 15 mg meloksykam wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne.

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenie czynności wątroby lub nerek:*

Na farmakokinetykę meloksykam nie wywierają znaczącego wpływu łagodne ani umiarkowane zaburzenia czynności wątroby lub nerek. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększa się objętość dystrybucji, co może powodować zwiększenie stężenia wolnego meloksykam, dlatego nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens w osoczu w stanie stacjonarnym był nieznacznie mniejszy niż u pacjentów młodszych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny meloksykam w badaniach przedklinicznych był identyczny jak innych leków z grupy NLPZ: owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego, martwica brodawek nerkowych u dwóch gatunków zwierząt przyjmujących długotrwale meloksykam w dużych dawkach.

Badania wpływu na reprodukcję po podaniu doustnym u szczurów wykazały zmniejszenie owulacji i hamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (zwiększenie resorpcji) po podaniu dawek działających toksycznie u matki od 1 mg/kg i większych. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego dawek doustnych wynoszących 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików.

Zwierzęta otrzymywały dawki przekraczające dawki terapeutyczne (7,5 mg – 15 mg) w zakresie od 5 do 10 razy większe od dawki wyrażonej w mg/kg (człowiek ważący 75 kg). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn opisywano pod koniec ciąży działanie fetotoksyczne. Nie zaobserwowano działań mutagennych ani *in vivo* ani *in vitro*. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podawaniu dawek znacznie przekraczających dawki kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelatynizowana kukurydziana
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu cytrynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Folia PVC/PVDC i hartowana na twardo folia aluminiowa. Opakowania kartonowe zawierają 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 lub 1000 tabletek (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania leku do stosowania

Nie ma szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o., ul. Kubickiego 11, 02-954 Warszawa, tel.(022) 642-07-75

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 12269

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

08.06.2006/ 29.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.07.2012