

**SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trosicam, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2 SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 15 mg meloksykamu.
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 256,6 mg mannitolu (E421), 40 mg sorbitolu (E420) i 8 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.
Jasnożółte, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym, oznakowane po jednej stronie AX5, z możliwością podzielenia na dwie równe połowy.

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

Stosowanie doustne

- Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg raz na dobę (pół tabletki 15 mg); w razie potrzeby w przypadku braku poprawy dawkę można zwiększyć do 15 mg raz na dobę (jedna tabletki 15 mg).
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg raz na dobę (jedna tabletki 15 mg).

(Patrz także: „Szczególne grupy pacjentów”)

W zależności od reakcji klinicznej dawka może być zmniejszona do 7,5 mg raz na dobę (pół tabletki 15 mg).

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 pacjenta w celu ustalenia, czy ustąpiły objawy choroby i jaka jest odpowiedź na leczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI DOBOWEJ 15 mg.

Tabletkę produktu leczniczego Trosicam należy umieścić na języku i pozwolić na jej powolne rozpuszczenie się w ciągu 5 minut (nie należy żuć ani połykać nierozpuszczonej tabletki), a następnie popić 240 ml wody.

U pacjentów z suchością błony śluzowej jamy ustnej można użyć wody do zwilżenia błony śluzowej policzków.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2):

Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 7,5 mg (pół tabletki 15 mg) na dobę. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych należy rozpoczynać leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (pół tabletki 15 mg).

Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (tj. z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min). (Postępowanie u niedializowanych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek - patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (postępowanie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby - patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież:

Stosowanie tabletek produktu leczniczego Trosicam jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”);
- Dzieci i młodzież poniżej 16 lat;

- Nadwrażliwość na meloksykam lub którąkolwiek substancję pomocniczą, a także nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy. Nie należy stosować meloksykamu u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczyń ruchomym lub pokrzywką, które wystąpiły w następstwie stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ;
- Stwierdzone w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, związane z wcześniejszym leczeniem lekami z grupy NLPZ;
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego (tj. co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia) w wywiadzie;
- Czynna choroba zapalna jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek u pacjentów niedializowanych;
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne zaburzenia prowadzące do krwawień;
- Ciężka niewydolność serca;
- Meloksykam jest przeciwwskazany w leczeniu bólu okołoooperacyjnego po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

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 układ pokarmowy i układ krążenia – poniżej).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie należy przekraczać zalecanej maksymalnej dawki dobowej ani stosować dodatkowo innego leku z grupy NLPZ, gdyż może to zwiększać toksyczność bez wyraźnych korzyści terapeutycznych. Należy unikać stosowania tabletek produktu leczniczego Trosicam, jednocześnie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym także z wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Tabletek produktu leczniczego Trosicam nie należy stosować w leczeniu pacjentów, u których konieczne jest złagodzenie ostrego bólu.

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

Przed zastosowaniem meloksykamu należy upewnić się, że wszystkie podane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały całkowicie wyleczone. U pacjentów, u których stwierdzono te zaburzenia, należy zawsze uwzględnić możliwość ich nawrotu podczas leczenia meloksykadem.

Wpływ na układ pokarmowy

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja, które mogą być śmiertelne opisywano w przypadku wszystkich produktów z grupy NLPZ, w każdym momencie leczenia poprzedzone lub nie, objawami ostrzegawczymi i występujące u pacjentów z wywiadem lub bez wywiadu w kierunku ciężkich chorób przewodu pokarmowego.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe w przypadku stosowania dużych dawek NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od najmniejszych skutecznych dawek. U tych pacjentów, jak również u pacjentów, wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków mogących zwiększać ryzyko zaburzeń żołądka i jelit, należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami działającymi ochronnie (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci, zwłaszcza w podeszłym wieku, u których w wywiadzie odnotowano wcześniejsze działanie toksyczne na przewód pokarmowy, powinni zgłaszać wszelkie objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Zaleca się zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak heparyna stosowana leczniczo lub w geriatricii, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach działających przeciwzapalnie (≥ 1 g w dawce pojedynczej lub w dawce dobowej ≥ 3 g) (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów, stosujących tabletki produktu leczniczego Trosicam, leczenie należy przerwać.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i obrzękami, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

U pacjentów z grup ryzyka zaleca się kontrolować ciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem leczenia i szczególnie w początkowym okresie leczenia tabletkami Trosicam.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru). Dostępne dane są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

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

Wpływ na skórę

Bardzo rzadko w związku z leczeniem NLPZ donoszono o występowaniu ciężkich reakcji skórnych, niekiedy kończących się zgonem, obejmujących złuszczenie zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Największe wystąpienia tych reakcji istnieje w początkowym okresie leczenia: pierwsze objawy w większości przypadków pojawiają się w ciągu pierwszego miesiąca

leczenia. Należy przerwać leczenie meloksykamem po pierwszym wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Parametry czynności wątroby i nerek

Tak jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, opisywano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy i stężenia bilirubiny w surowicy lub innych parametrów czynności wątroby, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi, a także nieprawidłowości dotyczące innych parametrów laboratoryjnych. W większości przypadków były to zmiany nieznaczne i przemijające. W przypadku zmian istotnych lub utrzymujących się leczenie meloksykamem należy przerwać i przeprowadzić odpowiednie badania.

Niewydolność nerek

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, hamując wywierane przez prostaglandyny działanie rozszerzające naczynia krwionośne w nerkach, mogą wywołać czynnościową niewydolność nerek wskutek zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. Zaleca się dokładne monitorowanie diurezy i czynności nerek na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki leku u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka:

- Podeszły wiek
- Jednoczesne leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II, sartanami, lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji)
- Hipowolemia (bez względu na przyczyny)
- Zastoinowa niewydolność serca
- Niewydolność nerek
- Zespół nerczycowy
- Nefropatia toczniowa
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy mniejsze niż 25 g/l lub skala Childa-Pugha 10)

Rzadko stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (pół tabletki 15 mg) meloksykamu. Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. z klirensiem kreatyniny większym niż 25 ml/min).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może doprowadzić do zatrzymania sodu, potasu i wody oraz zaburzać działanie natriuretyczne leków moczopędnych. Może również zmniejszyć hipotensyjne działanie leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (patrz punkt 4.5). U podatnych pacjentów może to w konsekwencji wywołać lub zaostrzyć obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Z tych powodów konieczne jest kliniczne monitorowanie pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

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

Pacjenci w podeszłym wieku, drobnej budowy lub osłabieni często gorzej tolerują działania niepożądane, w związku z czym powinni być dokładnie monitorowani. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, szczególną uwagę należy zwracać na pacjentów w podeszłym wieku, u których często występują zaburzenia czynności nerek, wątroby i serca. U pacjentów w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane wywołane przez leki z grupy NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Trosicam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy jednocześnie występującej infekcji.

Stosowanie tabletek produktu leczniczego Trosicam, podobnie jak innych leków hamujących aktywność cyklooksygenazy lub syntezę prostaglandyn, może zmniejszać płodność i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub które są w trakcie diagnozowania niepłodności należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Tabletki produktu leczniczego Trosicam zawierają aspartam (E951), który jest źródłem fenyloalaniny i może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Tabletki produktu leczniczego Trosicam zawierają sorbitol (E420). Nie należy stosować tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

Meloksykam jest metabolizowany w wątrobie, głównie z udziałem enzymów CYP 2C9 i CYP 3A4. Należy uwzględnić możliwość interakcji farmakokinetycznych zachodzących między meloksykalem a lekami hamującymi działanie lub metabolizowanymi przez CYP 2C9 i CYP 3A4.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4), w tym także z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w dawkach działających przeciwzapalnie (≥ 1 g w dawce pojedynczej lub ≥ 3 g w dawce dobowej).

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):

Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami wymaga ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana w geriatricii lub w dawkach leczniczych
Zwiększone ryzyko krwawienia jest wynikiem zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny stosowanej w geriatricii lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność w pozostałych przypadkach stosowania heparyny ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.
Jeżeli zastosowanie takiego połączenia jest konieczne, należy dokładnie kontrolować wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR).

Leki trombolityczne i hamujące agregację płytek krwi:
W wyniku zahamowania czynności płytek i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego występuje zwiększone ryzyko krwawienia.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang SSRIs – Selective serotonin reuptake inhibitors):
Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II:
Leki z grupy NLPZ mogą osłabić działanie leków moczopędnych i hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz leków hamujących aktywność cyklooksygenazy może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek z ostrą niewydolnością nerek włącznie, zwykle odwracalną. Z tego powodu połączenie to należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się regularne nawadnianie pacjenta i monitorowanie czynności nerek w początkowym okresie leczenia skojarzonego oraz okresowo podczas jego trwania (patrz także punkt 4.4).

Inne leki hipotensyjne (np. leki beta-adrenolityczne):
Podobnie jak w przypadku poprzedniej grupy leków, może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych (w wyniku zahamowania działania prostaglandyn, rozszerzających naczynia krwionośne).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):
Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny w wyniku działania na prostaglandyny nerkowe. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy dokładnie monitorować czynność nerek, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Antykoncepcyjne wkładki wewnątrzmaciczne
Informowano o zmniejszeniu skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych podczas stosowania leków z grupy NLPZ, lecz doniesienia te wymagają dalszego potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków):

Lit:

Informowano o zwiększeniu stężenia litu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ (wskutek zmniejszenia wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania związków litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeśli takie zastosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie litu w osoczu podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki oraz odstawiania meloksykamu.

Metotreksat:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając tym samym jego stężenie w osoczu. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Również u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, zwłaszcza z zaburzeniami czynności nerek, należy uwzględnić ryzyko interakcji między NLPZ i metotreksatem. Jeśli niezbędne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy kontrolować liczbę krwinek i czynność nerek. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku, gdy lek z grupy NLPZ i metotreksat są stosowane jednocześnie przez 3 dni, gdyż może to spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu i nasilenie jego działania toksycznego.

Pomimo że farmakokinetyka metotreksatu (w dawce 15 mg/tydzień) nie zmieniała się znacząco podczas jednoczesnego stosowania meloksykamu, należy uwzględnić możliwość nasilenia toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny po zastosowaniu leków z grupy NLPZ (patrz powyżej oraz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu):

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu, zaburzając jego krążenie wątrobowo-jelitowe, w wyniku czego klirens meloksykamu zwiększa się o 50%, a okres półtrwania zmniejsza się do 13 ± 3 godziny. Interakcja ta ma istotne znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych o znaczeniu klinicznym podczas jednoczesnego stosowania meloksykamu z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, cymetydyną lub digoksyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wywierać szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, jak również wad serca i wytrzewienia wrodzonego u noworodków w związku ze stosowaniem we wczesnym okresie ciąży leków hamujących syntezę prostaglandyn. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych układu krążenia zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i okresem leczenia. U zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn stwierdzono zwiększone występowanie strat przed- i poimplantacyjnych oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt

ciężarnych, którym w okresie kształtowania się narządów podawano inhibitory syntezy prostaglandyn, odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, łącznie z wadami układu krążenia.

W pierwszym i drugim trymestrze ciąży meloksykam należy stosować jedynie w przypadkach bezwzględnej konieczności. Jeśli meloksykam jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i jak najkrótszy okres leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą spowodować narażenie płodu na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zamknięcie przetrwałego przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek ze zmniejszeniem ilości płynu owodniowego;

oraz narażenie matki i noworodka w końcowym okresie ciąży na:

- wydłużenie czasu krwawienia w wyniku zahamowania agregacji płytek, które może wystąpić nawet po podaniu bardzo małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy i przedłużenie akcji porodowej.

Z tego względu, stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Laktacja

Leki z grupy NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, jednak brak jest danych dotyczących meloksykamu. Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu meloksykamu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Na podstawie profilu farmakodynamicznego i raportowanych działań niepożądanych można przypuszczać, że wpływ ten jest nieistotny. Jednak w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy i innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego nie należy kierować pojazdami ani nie obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Informacje ogólne

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

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

Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter zaburzeń żołądka i jelit. Mogą wystąpić: choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Odnotowano także występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć z oddawaniem gazów, zaparcia, niestrawności, bólu brzucha, stolców smołowatych, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych została oparta na danych dotyczących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia wynosił co najmniej 14 dni. Dane pochodzą z badań klinicznych z udziałem 15 197 pacjentów leczonych meloksykamem w tabletkach lub kapsułkach w dawce dobowej 7,5 mg lub 15 mg przez okres do jednego roku.

Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane przedstawiono z uwzględnieniem następującej częstości występowania:

Bardzo często (> 1/10); często (> 1/100, <1/10); niezbyt często (> 1/1000, <1/100); rzadko (> 1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000)

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:	Niedokrwistość
Rzadko:	Zmiany w obrazie morfologicznym krwi (w tym odsetek poszczególnych typów krwinek białych), leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko obserwowano występowanie agranulocytozy (patrz punkt c).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	Nadwrażliwość, reakcje alergiczne inne niż reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko:	Zmiany nastroju, koszmary senne
Częstość nieznana:	Stany splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, senność

Zaburzenia oka

Rzadko:	Zaburzenia widzenia, łącznie z niewyraźnym widzeniem; zapalenie spojówek
---------	---

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Rzadko:	Szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko:	Kołatanie serca
---------	-----------------

Zgłaszano występowanie niewydolności serca związanej z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:	Zwiększenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienie skóry
-----------------	---

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:	Napady astmy u pacjentów z alergią na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ
---------	---

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	Niestrawność, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka
Niezbyt często:	Utajony lub makroskopowy krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej
Rzadko:	Zapalenie okrężnicy, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku
Bardzo rzadko:	Perforacja przewodu pokarmowego

Krwotok z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą niekiedy mieć ciężki przebieg i zagrażać życiu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
Rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Zapalenie pęcherzowe skóry, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana:	Nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	Zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz punkt 4.5), zaburzenia parametrów czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i (lub) mocznika w surowicy)
Bardzo rzadko:	Ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:	Obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych.
-----------------	---------------------------------------

c) Informacje dotyczące ciężkich i (lub) często występujących działań niepożądanych

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu mielotoksycznym (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, których nie obserwowano dotychczas w związku z omawianym produktem, lecz które uważa się za mające związek z innymi lekami z tej grupy

Organiczne uszkodzenia nerek, prowadzące prawdopodobnie do ostrej niewydolności nerek: donoszono o bardzo rzadkich przypadkach śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalikowej, zespołu nerczycowego oraz martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

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 zwykle ustępują po zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, ostrej niewydolności nerek, zaburzeń czynności wątroby, depresji ośrodka oddechowego, śpiączki, drgawek, zapaści sercowo-naczyniowej i zatrzymania czynności serca. Istnieją doniesienia o wystąpieniu reakcji rzekomoanafilaktycznych po stosowaniu terapeutycznych dawek leków z grupy NLPZ; reakcje te mogą również wystąpić w wyniku przedawkowania.

Po przedawkowaniu leków z grupy NLPZ pacjenci powinni być leczeni objawowo i podtrzymująco. W badaniach klinicznych wykazano przyspieszone wydalenie meloksykamu po doustnym podaniu cholestyraminy w dawce 4 g trzy razy w ciągu doby.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy.

Kod ATC: M01A C06

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

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione w klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dokładny mechanizm jego działania pozostaje nieznany. Jednak 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 znalazło odzwierciedlenie w jego dużej biodostępności bezwzględnej, wynoszącej po podaniu doustnym 89% (kapsułki).

Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu produktu w dawce pojedynczej średnie maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 2 godzinach w przypadku zawiesiny i po 5-6 godzinach w przypadku stałych postaci produktu (kapsułki i tabletki).

Po podaniu wielokrotnym stan równowagi był osiągany po 3-5 dniach. Stosowanie raz na dobę pozwala osiągnąć stężenia produktu w osoczu, wykazujące stosunkowo niewielkie wahania między stężeniem minimalnym a maksymalnym w zakresie 0,4 -1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg oraz 0,8 -2,0 µg/ml dla dawki 15 mg (odpowiednio C_{min} i C_{max} w stanie równowagi). Stężenie maksymalne meloksykamu w osoczu w stanie równowagi występuje po 5- 6 godzinach od podania zarówno tabletek, kapsulek, jak i zawiesiny doustnej. Jednoczesne przyjęcie meloksykamu z pokarmem nie wpływa na jego wchłanianie po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Przenika do płynu stawowego, osiągając stężenia w przybliżeniu równe połowie stężeń występujących w osoczu.

Objętość dystrybucji jest mała, średnio 11 litrów. Zmienność osobnicza wynosi w przybliżeniu 30 do 40%.

Biotransformacja

Meloksykam ulega w znacznym stopniu biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery farmakodynamicznie nieczynne metabolity meloksykamu.

Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstały w wyniku utleniania pośredniego metabolitu 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest również wydalany, lecz w mniejszym stopniu (9% dawki). Wyniki badań *in vitro* sugerują, że enzym CYP 2C9 i w mniejszym stopniu CYP 3A4 odgrywają istotną rolę w przemianach metabolicznych meloksykamu. Za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki, jest prawdopodobnie odpowiedzialna aktywność peroksydazy u pacjenta.

Wydalanie

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów, w równym stopniu z moczem i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalone z kałem w postaci niezmienionej, podczas gdy jedynie śladowe ilości macierzystego związku są wydalone z moczem. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

Liniowość lub nieliniowość

Meloksykam wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych od 7,5 do 15 mg zarówno po podaniu doustnym, jak i domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby lub nerek:

Niewydolność wątroby oraz łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W schyłkowej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może powodować zwiększenie stężenia wolnej frakcji meloksykamu, dlatego nie wolno stosować dawki większej niż 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens osoczowy w stanie równowagi był nieco mniejszy niż u osób młodszych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań przedklinicznych wynika, że profil toksykologiczny meloksykamu jest taki sam, jak innych leków z grupy NLPZ: owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego oraz martwica brodawek nerkowych, które wykazano u dwóch gatunków zwierząt po długotrwałym podawaniu dużych dawek.

Badania dotyczące wpływu doustnie podawanego meloksykamu na reprodukcję u szczurów wykazały zmniejszenie liczby owulacji i zahamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (zwiększenie przypadków resorpcji) po podaniu samicom dawek toksycznych wynoszących ≥ 1 mg/kg. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość u szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego po zastosowaniu doustnie dawek wynoszących do 4 mg/kg u szczurów i do 80 mg/kg u królików.

Zakres stosowanych dawek był 5 do 10 razy większy od dawek klinicznych (7,5 – 15 mg) obliczonych w mg/kg dla człowieka o masie ciała 75 kg. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, opisano działanie toksyczne na płód wywierane przez meloksykam w końcowym okresie ciąży. Meloksykam nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* ani *in vivo*.

Nie wykazano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podaniu meloksykamu w dawkach wielokrotnie większych niż stosowane klinicznie.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Mannitol wstępnie granulowany (E421)
Sorbitol (E420)
Krospowidon
Kwas cytrynowy bezwodny
Aspartam (E951)
Talk
Magnezu stearynian
Powidon K 30
Sodu laurylosiarczan
Aromat jogurtowy
Aromat owoców leśnych

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające po 2 blistry Aluminium/PA/Aluminium/PVC, po 10 tabletek każdy (łącznie 20 tabletek) w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierające po 3 blistry Aluminium/PA/Aluminium/PVC, po 10 tabletek każdy (łącznie 30 tabletek) w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierające jedną butelkę z HDPE z zakrętką z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 30 tabletek.
Opakowania zawierające jedną butelkę z HDPE z zakrętką z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alpex Pharma (UK) Limited,
Yew Tree Lodge, Southill,
Biggleswade,
Beds,
SG 18 9 LP,
Wielka Brytania

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

18238

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

2011-06-02

10 DATA ZATWIERDZENIA TEKSTU

2011-06-02