

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Movalis, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (19,0 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte, okrągłe tabletki z logo podmiotu odpowiedzialnego po jednej stronie oraz linią podziału i napisem 77C/77C po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do zmniejszenia objawów (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.

Dawkowanie

- Zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (połowa tabletki 15 mg). Jeśli to konieczne, przy braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg).
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (dwie tabletki 7,5 mg). (patrz również „Szczególne grupy pacjentów” poniżej).

W zależności od wyników leczenia, dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (jedna tabletki 7,5 mg).

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg/dobę.

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

Dobowa dawka zalecana w przypadku długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych

leczenie należy rozpocząć od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek dobową dawką produktu leczniczego nie powinna przekraczać 7,5 mg na dobę.

Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 25 ml/min). W przypadku pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2):

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież:

Produktu leczniczego Movalis 15 mg tabletki nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy dostępny jest również w innych dawkach, które mogą być bardziej odpowiednie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”)
- dzieci i młodzież poniżej 16 lat
- nadwrażliwość na meloksykam lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na substancje o podobnym działaniu np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym i pokrzywką po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane przyczynowo z uprzednim leczeniem NLPZ
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracająca choroba wrzodowa i krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia)
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych
- krwawienia z przewodu pokarmowego oraz krwawienia w obrębie mózgu lub inne zaburzenia przebiegające z występowaniem krwawień w wywiadzie
- ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej nie należy zwiększać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani podawać jednocześnie innych leków z grupy NLPZ, ponieważ nie

udowodniono, by zwiększało to skuteczność działania, a może doprowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w trakcie ostrych ataków bólu.

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

Przed zastosowaniem leczenia meloksykaniem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały wyleczone. Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób w trakcie leczenia meloksykaniem u pacjentów, u których występowały one w przeszłości.

Wpływ na układ pokarmowy

Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u osób w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna być leczona najniższymi dostępnymi dawkami leku. Skojarzone leczenie 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 kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami podwyższającymi ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza będący w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na wstępnych etapach leczenia.

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna w dawkach leczniczych lub stosowana u pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g na dobę (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących meloksykam, podawanie produktu leczniczego należy przerwać.

NLPZ powinno się stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ obserwowano zatrzymywanie płynów i powstawanie obrzęków w związku ze stosowaniem NLPZ. U pacjentów z grup ryzyka zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi wyjściowo oraz zwłaszcza na początku leczenia meloksykaniem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym meloksykamu (szczególnie w leczeniu

długotrwałym oraz w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (na przykład zawału serca lub udaru mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (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

Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano przypadki zagrażających życiu reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens–Johnson Syndrome - SJS*) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis - TEN*). Pacjenci powinni być powiadomieni o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz kontrolowani w zakresie występowania reakcji skórnych. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje w pierwszych tygodniach leczenia. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) należy przerwać stosowanie meloksykamu. Najlepsze wyniki leczenia SJS i TEN związane są z wczesną diagnozą i natychmiastowym zaprzestaniem stosowania wszelkich leków mogących być przyczyną wystąpienia tych reakcji. Wczesne zaprzestanie stosowania leków związane jest z lepszym rokowaniem. U pacjentów, u których wystąpił SJS lub TEN podczas stosowania meloksykamu, nie można wznawiać leczenia meloksykmem.

Parametry czynności wątroby i nerek

Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększone stężenie bilirubiny lub zmiany innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby jak również zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy krwi, a także nieprawidłowe wartości innych wyników badań. W większości przypadków były to zaburzenia niewielkie i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące lub utrzymują się, należy przerwać podawanie meloksykamu i przeprowadzić odpowiednie badania kontrolne.

Zaburzenia czynności nerek

Leki z grupy NLPZ hamują działanie prostaglandyn nerkowych polegające na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i w ten sposób, poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, mogą indukować czynnościową niewydolność nerek. Działanie to jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:

- Podeszły wiek
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, sartanów, leków moczopędnych (patrz punkt 4.5).
- Hipowolemia (bez względu na przyczynę)
- Zastoinowa niewydolność serca
- Niewydolność nerek
- Zespół nerczycowy
- Nefropatia toczniowa
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub punktacja w skali Child-Pugh ≥ 10)

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 konieczna redukcja dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością 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, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

Rozwojowi hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne stosowanie leków zwiększających stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

Jednoczesne stosowanie z pemetreksedem

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek należy zaprzestać podawania meloksykamu co najmniej na 5 dni przed, w czasie i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona. 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).

Meloksykam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy jednocześnie występującej choroby zakaźnej.

Stosowanie meloksykamu może zaburzać płodność u kobiet i nie zaleca się podawania tego leku kobietom planującym ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę, lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu (patrz punkt 4.6).

Movalis 15 mg tabletki zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ryzyko związane z hiperkaliemią:

Pewne produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą sprzyjać wystąpieniu hiperkaliemii: sole potasu, diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane heparyny, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.
Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności innych czynników.
Ryzyko jej wystąpienia jest wyższe, gdy ww. produkty lecznicze są podawane jednocześnie z meloksykadem.

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4) z innymi lekami z grupy NLPZ, kwasem acetylosalicylowym w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g na dobę nie jest zalecane.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna:

Znacznie zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny podawanej u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).

W pozostałych przypadkach stosowania heparyny (np. w dawkach profilaktycznych) należy zachować ostrożność z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia.

W sytuacji, gdy nie można uniknąć takiego połączenia leków, konieczne jest uważne monitorowanie znormalizowanego wskaźnika INR (ang. *International Normalized Ratio*).

Leki trombolityczne i przeciwplatekcyjne:

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwytu 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 obniżających ciśnienie tętnicze. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują czynność cyklooksygenazy, może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, włączając możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która na ogół jest stanem odwracalnym. Tego typu leczenie skojarzone należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a po wprowadzeniu terapii skojarzonej i okresowo w czasie jej trwania należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

Inne leki obniżające ciśnienie tętnicze (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne):

Podobnie jak poprzednio może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn, które rozszerzają naczynia krwionośne).

Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny poprzez wpływ na prostaglandyny nerkowe. W trakcie leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek. Zalecane jest uważne monitorowanie funkcji nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Deferazyroks:

Jednoczesne podawanie meloksykamu i deferazyroksu może zwiększać ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków

Lit:

Leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu krwi na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i odstawiania meloksykamu.

Metotreksat:

Leki z grupy NLPZ zmniejszają wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób stężenie metotreksatu w osoczu krwi. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (ponad 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4).

Ryzyko interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ i metotreksatem należy również wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy otrzymują małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Podczas leczenia skojarzonego konieczne jest monitorowanie obrazu krwi i czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy lek z grupy NLPZ i metotreksat podawane są równocześnie w ciągu 3 dni, gdyż stężenie metotreksatu w osoczu krwi może wzrosnąć i spowodować zwiększoną toksyczność.

Chociaż jednoczesne podawanie meloksykamu nie wpłynęło w sposób istotny na farmakokinetykę metotreksatu (15 mg/tydzień), należy uwzględnić, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą znacząco zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu (patrz powyżej). (Patrz punkt 4.8.)

Pemetreksed

W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu i pemetreksedu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 45 do 79 ml/min.), należy przerwać podawanie meloksykamu na 5 dni przed, w dniu podania i 2 dni po podaniu pemetreksedu. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu, pacjent powinien być dokładnie monitorowany, zwłaszcza w zakresie mielosupresji i działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min.) jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu nie jest zalecane.

U pacjentów z normalną czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 80 ml/min.), dawki 15 mg meloksykamu mogą zmniejszać wydalanie pemetreksedu i w konsekwencji zwiększać częstość jego działań niepożądanych. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania 15 mg meloksykamu jednocześnie z pemetreksedem u pacjentów z normalną czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 80 ml/min.).

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego, w wyniku czego klirens meloksykamu wzrasta o 50%, a okres półtrwania zmniejsza się do 13 ± 3 godzin. Ta interakcja jest istotna klinicznie.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy, cymetydyny i digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca i wad wrodzonych powłok brzusznych (*gastroschisis*) po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko powstania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosło od wartości poniżej 1 % do około 1,5 %. Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki i

czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększonej liczby strat przed i poimplantacyjnych oraz zwiększonej śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, stwierdzono zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

Nie należy podawać meloksykamu w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że istnieje wyraźne wskazanie. W przypadku przyjmowania meloksykamu przez kobietę, która usiłuje zajść w ciążę lub jest w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka produktu leczniczego powinna być możliwie mała, a okres leczenia możliwie krótki.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą spowodować:

* u płodu:

- toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
- zaburzenie czynności nerek, które może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem;

* u matki i noworodka w końcowym okresie ciąży:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach produktu leczniczego
- zahamowanie czynności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Stosowanie meloksykamu jest zatem przeciwwskazane w trakcie trzeciego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Chociaż brak jest odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu, wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Dlatego też nie jest zalecane podawanie tych leków kobietom w okresie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie meloksykamu, podobnie jak każdego innego leku hamującego cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na profil farmakodynamiczny leku i notowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w tym nieostrego widzenia, senności, zawrotów głowy czy innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się zaniechanie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą układu pokarmowego. 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, wzdęcia, zaparcia, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia żołądka.

Zgłaszano przypadki skórnych działań niepożądanych (ang. *SCARs*): zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS*) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *TEN*) – patrz punkt 4.4.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Badania kliniczne obejmowały 15 197 pacjentów, którym podawano meloksykam w formie doustnej w postaci tabletek lub kapsułek w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do jednego roku. Poniżej podano również te działania niepożądane, które zostały opisane w raportach dotyczących stosowania produktu dostępnego na rynku.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Niedokrwistość	Niezbyt często
Zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukopenia, trombocytopenia	Rzadko
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki agranulocytozy (patrz część c).	
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	
Reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
Zaburzenia nastroju, koszmary senne	Rzadko
Stan splątania, dezorientacja	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Ból głowy	Często
Zawroty głowy, senność	Niezbyt często
<u>Zaburzenia oka</u>	
Zaburzenia widzenia, z nieostrym widzeniem włącznie, zapalenie spojówek	Rzadko
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Szumy uszne	Rzadko
<u>Zaburzenia serca</u>	
Kołatanie serca	Rzadko
Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.	
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	

Zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienia twarzy	Niezbyt często
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	
Wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na aspirynę lub inny lek z grupy NLPZ	Rzadko
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, biegunka	Bardzo często
Krwawienia z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, cofanie się treści pokarmowej z żołądka do przełyku	Niezbyt często
Zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku	Rzadko
Perforacja przewodu pokarmowego	Bardzo rzadko
Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg i zakończyć się zgonem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).	
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)	Niezbyt często
Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	
Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka	Niezbyt często
Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, pokrzywka	Rzadko
Reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Reakcje nadwrażliwości na światło	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4. oraz punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy)	Niezbyt często
Ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
Obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych	Niezbyt często

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

Bardzo rzadko opisywano przypadki wystąpienia agranulocytozy u pacjentów, którym podawano meloksykam i inne potencjalnie mielotoksyczne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

d) Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zaobserwowane dla danego produktu leczniczego, ale które są związane z innymi związkami z tej klasy leków

Organiczne uszkodzenie nerek, które prawdopodobnie prowadzi do ostrej niewydolności nerek: opisywano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu nerczycowego i martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C , 02-222, Warszawa

tel. (22) 4921 301,

faks (22) 4921 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania leku z grupy NLPZ ograniczają się zwykle do uczucia braku energii, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuchu, które na ogół ustępują po wdrożeniu leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zaburzenie czynności wątroby, depresja oddechowa, śpiączka, drgawki, zapaść sercowo-naczyniowa i zatrzymanie czynności serca. W wyniku przedawkowania mogą pojawić się reakcje anafilaktoidalne, których występowanie opisano przy podawaniu dawek terapeutycznych leków z grupy NLPZ. W razie przedawkowania leku z grupy NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniu klinicznym wykazano, że cholestyramina podawana doustnie w dawce 4 g trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne, Oksykamy
Kod ATC: M01AC06

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

Mechanizm działania

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania meloksykamu pozostaje nieznany. Jednakże, przynajmniej jeden sposób działania jest wspólny dla wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (włączając meloksykam): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesów zapalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, o czym świadczy wysoka biodostępność wynosząca około 90% po podaniu doustnym (kapsułka). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, mediana maksymalnego stężenia w osoczu krwi osiągnięta jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5-6 godzin w przypadku stałych doustnych postaci leku (kapsułki i tabletki).

Po podaniu wielokrotnym stan równowagi osiągnięty jest w ciągu 3 do 5 dni. Po stosowaniu jednej dawki na dobę średnie stężenie leku w osoczu krwi charakteryzuje się stosunkowo niewielką fluktuacją, w zakresie 0,4 – 1,0 µg/ml w przypadku dawki 7,5 mg oraz 0,8 – 2,0 µg/ml w przypadku

dawki 15 mg (odpowiednio C_{\min} i C_{\max} w stanie równowagi). Średnie maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu krwi w stanie równowagi osiągane jest w ciągu pięciu do sześciu godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Wchłanianie meloksykamu, po podaniu doustnym w trakcie posiłku lub po równoczesnym podaniu nieorganicznych środków zobojętniających sok żołądkowy nie ulega zmianie.

Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza krwi, głównie z albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, osiągając stężenie równe około połowie stężenia leku występującego w osoczu krwi.

Objętość dystrybucji jest mała, tj. około 11 litrów po podaniu domięśniowym lub dożylnym, i wykazuje zmienność osobniczą na poziomie 7-20%. Objętość dystrybucji po wielokrotnym doustnym podaniu meloksykamu (7,5–15 mg) wynosi około 16 l, ze współczynnikiem zmienności od 11 do 32%.

Metabolizm

Meloksykam podlega intensywnym procesom biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, które są nieaktywne pod względem farmakodynamicznym. Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstaje poprzez utlenienie metabolitu pośredniego, 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który wydalany jest w mniejszej ilości (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że enzym CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z mniejszym udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazy u pacjenta prawdopodobnie odpowiedzialna jest za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki produktu leczniczego.

Eliminacja

Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów, w równych proporcjach w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalane jest w postaci niezmienionej z kałem, natomiast jedynie śladowe ilości z moczem.

Średni okres półtrwania waha się od 13 do 25 godzin po podaniu doustnym, domięśniowym lub dożylnym. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 7–12 ml/min po podaniu pojedynczej dawki drogą doustną, dożylną lub doodbytniczą.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu doustnym lub domięśniowym, meloksykam w zakresie dawki terapeutycznej od 7,5 mg do 15 mg, wykazuje liniową farmakokinetykę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością wątroby i (lub) nerek:

Ani niewydolność wątroby ani łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek całkowity klirens leku jest istotnie wyższy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek obserwuje się słabsze wiązanie leku z białkami osocza. W schyłkowej niewydolności nerek, zwiększenie objętości dystrybucji może prowadzić do wyższego stężenia wolnego meloksykamu, dlatego też wówczas nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku:

U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono podobne średnie wartości parametrów farmakokinetycznych jak u młodych mężczyzn. U kobiet w podeszłym wieku obserwowano wyższe wartości AUC i dłuższy okres półtrwania leku niż u młodych osób obu płci. Średnia wartość klirensu osoczowego w stanie równowagi u osób w podeszłym wieku była nieco mniejsza w porównaniu z osobami młodszymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań przedklinicznych wynika, że profil bezpieczeństwa meloksykamu jest taki sam jak innych leków z grupy NLPZ: po długotrwałym podawaniu meloksykamu w dużych dawkach u dwóch gatunków zwierząt obserwowano owrzodzenia i nadżerki w przewodzie pokarmowym oraz martwicę brodawek nerkowych.

Badania dotyczące wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów z zastosowaniem doustnej drogi podania, wykazały zmniejszenie owulacji i zahamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (nasiloną resorpcja) po dawkach toksycznych dla matek - 1 mg/kg i większych. Badanie dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogenego działania substancji podawanej doustnie w dawce do 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików.

Zakres dawkowania w wyżej wymienionych badaniach był 5-cio do 10-cio krotnie większy od zalecanego (7,5-15 mg) w odniesieniu do dawkowania w mg/kg (dla osoby o masie ciała 75 kg). Opisywano toksyczne działanie meloksykamu na płód w końcowym okresie ciąży wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn. Nie stwierdzono mutagennego działania meloksykamu *in vitro* ani *in vivo*. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono rakotwórczego działania meloksykamu podawanego w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al, pakowane w tekturowe pudełka
Wielkość opakowania 10, 20 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4644

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 października 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO