

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGLAN 15, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aglan 15, 15 mg, tabletki:
Każda tabletki zawiera 15 mg meloksykamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletki zawiera 119,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.
Aglan 15, 15 mg, tabletki: jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze skośnymi krawędziami, z wytłoczeniem „B” i „19” po obu stronach linii podziału z jednej strony, gładkie z drugiej.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE 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.

Całą dawkę dobową należy podawać w pojedynczej dawce raz na dobę.
Tabletki należy przyjmować podczas posiłku, popijając wodą lub innym płynem.

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

Należy okresowo oceniać stan pacjenta pod względem złagodzenia objawów i odpowiedzi na leczenie, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów:

7,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa:

15 mg na dobę (patrz również: „Szczególne grupy pacjentów”). Dawkę można zmniejszać do 7,5 mg na dobę w zależności od odpowiedzi terapeutycznej.

NIE PRZEKRACZAĆ MAKSYMALNEJ DAWKI DOBOWEJ WYNOSZĄCEJ 15 MG.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku oraz z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2):

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek nie należy przekraczać dawki dobowej 7,5 mg.

U pacjentów z niewielkim lub średnim zaburzeniem czynności nerek (np. pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min) nie ma potrzeby zmniejszenia dawki. Meloksykam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niedializowanych (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2):

Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z niewielkim lub średnim zaburzeniem czynności wątroby. Meloksykam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież (< 15 lat):

Meloksykam jest przeciwwskazany w leczeniu dzieci w wieku poniżej 15 lat, ponieważ dotychczas nie ustalono dawkowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Meloksykam jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu, np. NLPZ, kwas acetylosalicylowy
- meloksykam nie należy podawać pacjentom, u których stwierdzono astmę, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywkę po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ.
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, w związku ze stosowanym wcześniej leczeniem lekami z grupy NLPZ
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy i (lub) krwawienie (dwa lub więcej różnych przypadków udowodnionego owrzodzenia lub krwawienia)
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych i inne nieprawidłowe krwawienia
- ciężka niewydolność wątroby
- ciężka niewydolność nerek, nieleczona dializami,
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat
- trzeci trymestr ciąży,
- ciężka niewydolności serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2. oraz Wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie zaleca się przekraczać zalecanej dawki dobowej, ani nie należy włączać do terapii dodatkowo leków z grupy NPLZ, ponieważ może to zwiększyć toksyczne działanie produktu leczniczego, podczas gdy korzyści terapeutyczne takiego leczenia nie zostały udowodnione. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi

NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2. Należy ponownie ocenić korzyści kliniczne wynikające z leczenia, jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie w ciągu kilku dni.

Należy sprawdzić czy u pacjenta kiedykolwiek występowało zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) owrzodzenie żołądka, aby zapewnić ich całkowite wyleczenie przed rozpoczęciem terapii meloksykamen. Należy zawsze uwzględnić możliwość nawrotu u pacjentów leczonych meloksykamenem, u których w przeszłości występowały powyższe schorzenia.

Wpływ na przewód pokarmowy:

W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą być nawet śmiertelne, z lub bez objawów ostrzegawczych bądź podobnych zdarzeń dotyczących żołądka i jelit występujących w przeszłości.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną.

U tych pacjentów należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej), jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których wystąpiło działanie toksyczne na przewód pokarmowy w wywiadzie, szczególnie w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy dotyczące przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienie), w szczególności na początku leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne takie, jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku, gdy u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Aglan wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z zaburzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie (zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ istniejąca choroba może ulec zaostrzeniu (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, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami, które były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia.

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

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

Niewydolność nerek

NLPZ hamują syntezę prostaglandyn nerkowych, które odgrywają pomocniczą rolę w utrzymaniu przepływu krwi przez nerki. NLPZ mogą wywoływać dekompensację czynności nerek u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i ze zmniejszonym przepływem krwi przez nerki. Zwykle (po zaprzestaniu stosowania tych leków), zaburzona czynność nerek całkowicie powraca do wartości sprzed leczenia. W tym przypadku, pacjentami z grupy ryzyka są pacjenci odwodnieni, z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek,

pacjenci leczeni lekami moczopędnymi lub po dużych zabiegach chirurgicznych powodujących zmniejszenie objętości krwi krążącej.

Odnotowano występowanie zatrzymania sodu, potasu i wody w organizmie, jak również zaburzenie działania natriuretycznego leków moczopędnych. Należy ściśle monitorować diurezę i czynność nerek w tej grupie pacjentów po rozpoczęciu leczenia.

W rzadkich przypadkach NLPZ mogą wywoływać śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerek oraz zespół nerczycowy.

Nie należy przekraczać dawki 7,5 mg produktu leczniczego Aglan u pacjentów z końcową fazą niewydolności nerek leczonych hemodializami.

Zatrzymanie sodu i wody

Zatrzymanie sodu i wody z możliwością wystąpienia obrzęku, nadciśnienia lub nasileniem nadciśnienia, nasileniem zaburzeń serca może wystąpić nagle lub ulec zaostrzeniu u wrażliwych pacjentów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca konieczna jest kontrola kliniczna od razu po rozpoczęciu terapii. Może wystąpić zmniejszenie skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).

Stosowanie NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody oraz zaburzać wydalanie sodu z moczem, wywołane przez leki moczopędne i w konsekwencji może pogorszyć stan pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

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

Reakcje skórne

U pacjentów leczonych meloksykaniem odnotowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*) i toksyczne, martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjentów należy poinformować o możliwych objawach i konieczności ścisłego monitorowania reakcji skórnych. Ryzyko wystąpienia SJS i TEN jest największe w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Leczenie meloksykaniem należy przerwać w przypadku pojawienia się objawów SJS lub TEN (np.: postępująca wysypka, często z pęcherzami lub zmianami chorobowymi dotyczącymi błon śluzowych). Wczesne zdiagnozowanie SJS i TEN oraz natychmiastowe odstawienie podejrzanego produktu leczniczego daje najlepsze rokowanie.

Należy na stałe przerwać stosowanie meloksykamu u pacjentów, u których wystąpił SJS lub TEN związany ze stosowaniem meloksykamu.

Tak jak dla większości innych leków z grupy NLPZ opisywano sporadyczne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz zmiany innych wskaźników czynności wątroby. W większości przypadków zwiększenie to było przemijające i nieznacznie powyżej wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznych i długotrwałych zmian należy odstawić produkt leczniczy Aglan i prowadzić kontrolę nieprawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z klinicznie stabilną marskością wątroby.

Działania niepożądane są często gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów o lżejszej budowie ciała lub pacjentów osłabionych, dlatego tacy pacjenci wymagają ścisłej kontroli. Podobnie jak podczas stosowania innych leków z grupy NLPZ, konieczna jest zwiększona ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek, wątroby lub serca. U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych jest większa, szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Meloksykam może maskować objawy istniejącej infekcji.

Zaburzenia płodności u kobiet

Stosowanie meloksykamu, tak jak każdego produktu leczniczego, o którym wiadomo, że hamuje syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyny, może mieć wpływ na płodność i nie jest zalecane u kobiet

planujących ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub będących w trakcie leczenia z powodu niepłodności należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

Aglan 15 zawiera laktozę jednowodną

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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne leki z grupy NLPZ, w tym salicylany (kwas acetylosalicylowy > 3 g/dobę):

Jednoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko powstania owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego oraz krwawień spowodowanych synergistycznym działaniem tych leków. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy:

Zwiększają ryzyko krwawień lub owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

Zwiększone ryzyko krwawień, poprzez hamowanie czynności płytek krwi oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie NLPZ i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Wymagana jest ścisła kontrola parametru INR, jeśli okaże się, że uniknięcie takiego leczenia skojarzonego jest niemożliwe.

Leki trombolityczne i przeciwplatek

Zwiększone ryzyko krwawień, poprzez hamowanie czynności płytek krwi oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI):

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE) i antagoniści angiotensyny II:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i dalsze kontrole przeprowadzane okresowo (patrz również punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne):

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (spowodowane zahamowaniem syntezy prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne).

Cyklosporyna:

Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne cyklosporyny z powodu swojego wpływu na prostaglandyny nerkowe. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się dokładną kontrolę czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Wkładki wewnątrzmaciczne:

Obserwowano zmniejszenie skuteczności wkładek wewnątrzmacicznych po jednoczesnym zastosowaniu leków z grupy NLPZ, jakkolwiek wymaga jeszcze dalszego potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne (Działanie meloksykamu na farmakokinetykę innych leków):

Lit:

Stwierdzono, że leki z grupy NLPZ powodują zwiększenie stężenia litu w osoczu (spowodowane zmniejszonym wydalaniem litu z moczem), co może doprowadzić do osiągnięcia wartości toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy dokładnie monitorować stężenia litu w osoczu po rozpoczęciu leczenia, po zmianie dawkowania oraz po zakończeniu leczenia meloksykadem.

Metotreksat:

NLPZ mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu przez kanaliki nerkowe zwiększając przez to stężenie metotreksatu w osoczu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków NLPZ u pacjentów leczonych dużymi dawkami metotreksatu (powyżej 15 mg/tydzień) (patrz punkt 4.4). Ryzyko interakcji metotreksatu z lekami z grupy NLPZ należy również rozważyć u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku gdy takie leczenie skojarzone okaże się konieczne należy monitorować wskaźniki morfologii krwi oraz czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy NLPZ i metotreksat są podawane jednocześnie przez 3 dni, w ciągu których stężenie metotreksatu w osoczu może zwiększyć się i spowodować zwiększoną toksyczność.

Chociaż jednoczesne stosowanie meloksykamu nie wpływa znacząco na farmakokinetykę metotreksatu (w dawce 15 mg/tydzień), należy uwzględnić, że NLPZ mogą zwiększyć hematologiczną toksyczność metotreksatu (patrz powyżej). (Patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne (Działanie innych leków na farmakokinetykę meloksykamu):

Cholestyramina:

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego, w związku z czym klirens meloksykamu zwiększa się o 50% a okres półtrwania zmniejsza się do 13+3 godzin. Powyższa interakcja jest klinicznie znacząca. Brak odpowiednich danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji lek-lek na temat jednoczesnego stosowania leków zubożających sok żołądkowy, cymetydyny i digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień i wad wrodzonych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ogólne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych serca i naczyń zwiększyło się z mniejszego niż 1% aż do około 1,5%. Ryzyko najpewniej zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i długości okresu leczenia. Wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt powodowało zwiększenie poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie embrionów. Co więcej, u zwierząt, którym w okresie organogenezy podawano inhibitory syntezy prostaglandyn stwierdzono zwiększoną częstość występowania różnego rodzaju wad wrodzonych, w tym sercowo-naczyniowych.

Nie należy stosować produktu leczniczego Aglan w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to niezbędne. Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować możliwie najmniejszą dawkę i możliwie najkrótszy okres leczenia.

- W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić płód na:
- działanie uszkadzające serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym)
 - zaburzenie czynności nerek może rozwinąć się do niewydolności nerek z małowodziem matkę i noworodka, pod koniec ciąży na:
 - możliwe wydłużenie czasu krwawienia
 - zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie lub wydłużenie akcji porodowej.

Z tego względu meloksykam jest absolutnie przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania meloksykamu do mleka ludzkiego. Jakkolwiek, ze względu na jego długi okres półtrwania nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny i opisane działania niepożądane taki wpływ produktu leczniczego nie jest możliwy. Nie należy wykonywać czynności wymagających wzmożonej koncentracji przez pacjentów z zaburzeniami widzenia, sennością oraz innymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego występującymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Aglan.

4.8 Działania niepożądane

Odnotowano występowanie następujących działań niepożądanych, mogących mieć związek przyczynowy ze stosowaniem substancji czynnej meloksykam. Poniższe dane oparte są badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 3750 pacjentów leczonych doustnie dawkami 7,5 mg lub 15 mg na dobę w postaci tabletek lub kapsułek przez 18 miesięcy (średni okres leczenia wynosił 127 dni).

W poniższej tabeli działania niepożądane meloksykamu podzielono na grupy według terminologii MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	niedokrwistość
	niezbyt często	nieprawidłowa liczba krwinek: leukopenia, trombocytopenia, agranulocytoza*
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne	rzadko	zaburzenia nastroju, bezsenność, koszmary nocne
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, bóle głowy
	niezbyt często	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), szумы uszne, senność
	rzadko	dezorientacja
Zaburzenia oka	rzadko	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	niezbyt często	kołatanie serca, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zwiększenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4), uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	ostry atak astmy u niektórych osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy lub inne leki z grupy NLPZ
Zaburzenia żołądka i jelit	często	niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcie, wzdęcie, biegunka
	niezbyt często	krwawienie z przewodu pokarmowego (smoliste stolce, krwawe wymioty), choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	rzadko	perforacje przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	przemijające zmiany wartości wskaźników czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub zwiększenie stężenia bilirubiny)
	rzadko	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd, wysypka
	niezbyt często	pokrzywka, uderzenia gorąca lub zaczerwienienie twarzy i szyi
	rzadko	zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka**, obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowo-podobne takie, jak rumień wielopostaciowy, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zatrzymanie sodu i wody, hiperkaliemia (patrz punkt 4.4 i 4.5), zmiany wartości wskaźników czynności nerek (np. zwiększenie stężenia mocznika lub kreatyniny)
	rzadko	ostra niewydolność nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki, w tym obrzęk kończyn dolnych

* Opisano pojedyncze przypadki agranulocytozy u pacjentów leczonych meloksykamem i innymi lekami o potencjalnym działaniu toksycznym na szpik kostny.

**Odnotowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. SCARs - *Severe cutaneous adverse reactions*): zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*) i toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*) (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacje lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami nawet śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego odnotowano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej odnotowywano zapalenie błony śluzowej żołądka.

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

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (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 181 C, 02 - 222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: letarg, senność, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu. Objawy te zazwyczaj ustępują po wdrożeniu leczenia wspomagającego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Ciężkie zatrucie może prowadzić do nadciśnienia tętniczego, ciężkiej niewydolności nerek, zaburzenia czynności wątroby, depresji oddechowej, śpiączki, drgawek i zapaści krążeniowej. Odnotowano również występowanie reakcji anafilaktycznej związanej ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

W przypadku przedawkowania należy podjąć standardowe środki i sposoby postępowania, tj. usunięcie treści żołądkowej oraz wdrożenie leczenia podtrzymującego, ponieważ nie jest znana odtrutka. Badania kliniczne wykazały, że cholestyramina podana w dawce doustnej 4 g trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy, kod ATC: M 01 AC 06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu dowiedziono w standardowych modelach zapalenia. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania pozostaje nieznan. Nie mniej jednak, istnieje co najmniej jeden wspólny mechanizm działania wszystkich leków z grupy NLPZ (w tym meloksykamu): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów stanu zapalnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, co odzwierciedla wysoka dostępność biologiczna meloksykamu po podaniu doustnym (kapsułki) wynosząca 89%. Tabletki, zawiesina doustna i kapsułki wykazały biorównoważność.

Po podaniu meloksykamu w pojedynczej dawce średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5 do 6 godzin w przypadku form stałych (kapsułki i tabletki).

Po podaniu wielokrotnym dawek, stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 3 do 5 dni. Podawanie raz na dobę prowadzi do stężeń produktu leczniczego w osoczu z relatywnie małymi zmianami wartości maksymalnych w zakresie 0,4 do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg oraz 0,8 do 2 µg/ml dla dawki 15 mg (C_{min} oraz C_{max} w stanie stacjonarnym). Maksymalne stężenia meloksykamu w osoczu w stanie

stacjonarnym są osiągnięte w ciągu pięciu do sześciu godzin odpowiednio dla tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. W przypadku kontynuacji leczenia przez okres dłuższy niż rok osiągnięte są podobne stężenia leku do tych osiągniętych w momencie, gdy stan stacjonarny był osiągnięty po raz pierwszy. Zakres wchłaniania meloksykamu po podaniu doustnym nie ulega zmianie przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku.

Dystrybucja

Meloksykam silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do płynu stawowego osiągając w nim połowę stężenia występującego w osoczu. Objętość dystrybucji jest niska i wynosi średnio 1 l. Zmienność międzyosobnicza jest rzędu 30-40%.

Metabolizm

Meloksykam podlega intensywnym przemianom metabolicznym w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne, nieaktywne farmakodynamicznie metabolity meloksykamu. Głównym metabolitem jest 5-karboksymeloksykam (60% dawki), który powstaje na drodze oksydacji w pośredni produkt 5-hydroksymetylomeloksykam, który jest również wydalany w niewielkich ilościach (9% dawki).

Badania *in vitro* sugerują, że w metabolizmie meloksykamu istotną rolę pełni izoenzym CYP 2C9 i w mniejszym stopniu CYP 3A4. Za powstawanie pozostałych dwóch metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% przyjętej dawki, odpowiada aktywność peroksydazowa osocza.

Wydalanie

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów, które występują w równym stopniu w moczu i w kale. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem, a śladowe ilości w moczu.

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

Liniowość/nieliniowość

Meloksykam wykazuje farmakokinetykę liniową w dawkach terapeutycznych wynoszących 7,5 mg – 15 mg, po podaniu doustnym lub domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby/nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne wykazały, że profil toksykologiczny meloksykamu jest identyczny jak dla leków z grupy NLPZ: owrzodzenia i nadżerki w obrębie przewodu pokarmowego, martwica brodawek nerkowych przy dużych dawkach podczas długotrwałego stosowania u dwóch gatunków zwierząt.

Badania płodności u szczurów wykazały zmniejszenie ilości owulacji i hamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (zwiększenie częstości resorpcji płodu) po podaniu doustnym dawek 1 mg/kg i większych. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików, którym podawano odpowiednio do 4 mg/kg (u szczurów) i do 80 mg/kg (u królików) meloksykamu nie ujawniły działania teratogenne. Dawki te przekraczały wartości terapeutyczne dla człowieka (7,5 – 15 mg) odpowiednio dziesięcio- lub pięciokrotnie, otrzymane z przeliczenia dawki na kg mc. na osobę o masie 75 kg.

Opisano uszkadzające działanie na płód w końcowym okresie ciąży, wspólne dla inhibitorów syntezy prostaglandyn.

Nie wykazano działania mutagennego zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

Nie stwierdzono działania rakotwórczego u szczurów i myszy, w dawkach znacznie większych od dawek klinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu cytrynian dwuwodny
Krospowidon (typu A).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al, ulotka dla pacjenta, pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania:

Aglan 15, 15 mg, tabletki: 10, 20, 30, 60 lub 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11705.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.2005

Data przedłużenia pozwolenia: 28.06.2010

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

05/2015