

2009 -10- 3 0

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MOVALIS 15 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWYJedna tabletki zawiera 15,0 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Jasnożółte okrągłe tabletki, oznaczone logo firmy na jednej stronie i znakiem 77C/77C oraz rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

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

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Należy okresowo kontrolować, jak pacjent reaguje na leczenie i w jakim stopniu wymaga leczenia objawowego, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

- 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, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg).
(Patrz również „Szczególne grupy pacjentów”)

W zależności od wyników leczenia, dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (połowa tabletki 15 mg).

NIE NALEŻY PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

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

W przypadku długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zalecana dawka dobową u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg.

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:

Nie należy stosować produktu leczniczego MOVALIS u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Okres ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
- Nadwrażliwość na meloksykam, substancje o podobnym działaniu, np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Produktu leczniczego MOVALIS nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym i pokrzywką stwierdzanymi w następstwie podawania 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 nawroty choroby wrzodowej i krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia)
- Ciężka niewydolność wątroby
- Ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych
- Krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia do mózgu lub inne zaburzenia przebiegające z występowaniem krwawień
- Ciężka niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku 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 produktu leczniczego MOVALIS wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2. Jeśli po kilku dniach leczenia nie uzyska się poprawy, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka i/lub choroby wrzodowej zostały wyleczone. Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób trakcie leczenia meloksykamem.

Wpływ na przewod pokarmowy

Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym momencie 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 z 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 otrzymywać leczenie w najniższym dostępnym dawkowaniu. Skojarzone leczenie lekami ochronnymi (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 przewodu 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 wstępnym etapie leczenia. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwwrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące działanie płytek, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

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

NLPZ powinno się podawać z ostrożnością pacjentom 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 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.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest 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 lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni meloksykamem bardzo rozważnie. Podobną rozważność należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Reakcje skórne

Poważne reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące złuszczone

zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka, obserwowano w bardzo rzadkich przypadkach w powiązaniu ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje najprawdopodobniej w początkowym okresie leczenia: początek objawów wypada w większości przypadków w przeciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego MOVALIS przy pierwszym wykryciu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub każdego innego objawu nadwrażliwości.

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. Notowano także 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 naczyniorozszerzające działanie prostaglandyn nerkowych; w ten sposób, poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, mogą zaburzać czynność 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 receptora 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.

Zatrzymanie sodu i wody w organizmie:

Zatrzymanie sodu i wody w organizmie z możliwością wystąpienia obrzęku, nadciśnienia tętniczego lub pogorszenia objawów nadciśnienia czy niewydolności serca. W przypadku rozpoczęcia leczenia u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, konieczne jest monitorowanie w warunkach klinicznych od rozpoczęcia leczenia. Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5).

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. W konsekwencji u pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym może wystąpić zaostrzenie objawów choroby (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.

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola lekarska.

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, podobnie jak innych leków hamujących aktywność cyklooksygenazy / syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność 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.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Inne leki z grupy NLPZ, włączając salicylany (kwas acetylosalicylowy \geq 3g/dobę):

Jednoczesne podawanie kilku leków z grupy NLPZ, na skutek działania synergicznego, może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy:

Wzrost ryzyka krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe:

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 doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

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

Leki trombolityczne, hamujące działanie płytek:

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

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):

Wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków zmniejszających ciśnienie krwi. 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 zmniejszające ciśnienie krwi (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne):

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

Cyklosporyna:

Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny 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.

Wewnątrzmaciczne systemy terapeutyczne:

Opisywano zmniejszenie skuteczności wewnątrzmacicznych systemów terapeutycznych pod wpływem leków z grupy NLPZ.

Zmniejszoną skuteczność wewnątrzmacicznych systemów terapeutycznych pod wpływem leków z grupy NLPZ opisywano już wcześniej, ale te doniesienia wymagają potwierdzenia.

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)

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 Ciąża i laktacja

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i(lub) rozwój embrionu i 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 zwiększa się 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 embrionów 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.

Tak więc, stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane w trakcie trzeciego trymestru ciąży.

Laktacja

Chociaż brak jest odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu, wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Dlatego też, należy unikać podawania meloksykamu kobietom w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak jest specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na farmakokinetykę i notowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub wywiera nieistotny wpływ. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy czy innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się zaniechanie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane pochodzą z przewodu 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). Po podaniu 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.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w badaniach klinicznych. Badania kliniczne obejmowały 3750 pacjentów, którym podawano meloksykam w formie doustnej (tabletki lub kapsułki) w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do 18 miesięcy (średni czas trwania leczenia wynosił 127 dni).

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 ($\geq 1/1000, < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000, < 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Niedokrwistość
Niezbyt często: Zaburzenia liczby krwinek: leukocytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza (patrz część c)

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zaburzenia nastroju, bezsenność i koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Uczucie pustki w głowie, ból głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy, szumy uszne, senność
Rzadko: Dezorientacja

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, z nieostrym widzeniem włącznie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), uderzenia krwi do głowy (nagle zaczerwienienia twarzy)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: Wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy lub inny lek z grupy NLPZ

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka
Niezbyt często: Krwawienia z przewodu pokarmowego, wrzody żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko: Perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka, zapalenie okrężnicy

Występowanie wrzodów trawiennych, perforacji czy krwawienia z przewodu pokarmowego może mieć czasami ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	Świąd, wysypka
Niezbyt często:	Pokrzywka
Rzadko:	Zespół Stevens-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka, obrzęk naczyń ruchomy, reakcje pęcherzowe takie jak rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	Zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4. oraz punkt 4.5.)
Rzadko:	Ostra niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:	Obrzęk, włączając obrzęk kończyn dolnych
---------	--

Badania diagnostyczne

Niezbyt często:	Przemijające zaburzenia wskaźników czynności wątroby (np. zwiększone aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny), zaburzenia wskaźników czynności nerek (np. zwiększone stężenie kreatyniny lub mocznika)
-----------------	---

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

Opisywano pojedyncze 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 pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu nerczycowego i martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania leku z grupy NLPZ ograniczają się zwykle do letargu, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, 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.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania meloksykamu pozostaje nieznyany. 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 89% po podaniu doustnym (kapsułki). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.

Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, średnie maksymalne stężenie w osoczu krwi osiągnięte 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, 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). Maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu krwi w stanie równowagi osiągnięte jest w ciągu 5 do 6 godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Stężenie meloksykamu, przy ciągłym podawaniu przez okres dłuższy niż jeden rok, jest podobne do stężenia leku, jakie obserwowane jest zaraz po osiągnięciu stanu równowagi. Wchłanianie meloksykamu, po podaniu doustnym w trakcie posiłku, 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, przeciętnie wynosi 11 litrów. Różnice międzypersonalne są rzędu 30-40%.

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.

Wydalanie

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

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

Liniowość/nieliniowość

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/nerek:

Ani niewydolność wątroby ani łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek, nie wywierają

istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. 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:

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 (nasilona resorpcja) po dawkach toksycznych dla matek - 1mg/kg i większych. Badanie dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogenicznego 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 bezwodny
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 przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, pakowane w tekturowe pudełka.
Wielkość opakowania: 10, 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

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

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4644

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

08.12.1999
12.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -03- 1 6

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15