

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aglan, 15 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 mg meloksykamu.

Jedna ampułka zawiera 15 mg meloksykamu w 1,5 ml roztworu w postaci soli enolowej powstającej *in situ* w trakcie procesu wytwarzania.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ampułka zawiera 1,77 mg sodu w 1,5 ml roztworu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty roztwór koloru żółtego do zielonkawego bez widocznych cząstek, o pH między 8,4 do 9,2.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w przypadkach, w których podanie meloksykamu doustnie lub doodbytniczo nie jest możliwe.

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.

Produkt leczniczy Aglan jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Jedno wstrzyknięcie 15 mg raz na dobę.

Dawka dobową meloksykamu nie powinna przekraczać 15 mg.

Leczenie jest zwykle ograniczone do pojedynczej iniekcji rozpoczynającej leczenie, maksymalny czas podawania 2 – 3 dni w uzasadnionych przypadkach (np. kiedy podanie meloksykamu doustnie i doodbytniczo nie może być zastosowane).

Działania niepożądane mogą być zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy czas leczenia niezbędny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4). Należy okresowo poddawać ponownej ocenie potrzeby pacjenta w zakresie łagodzenia objawów i reakcji na leczenie.

##### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku oraz ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2)*

Zalecana dawka dobową u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg (połowa ampułki).

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych leczenie należy rozpoczynać od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2)*

U pacjentów dializowanych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, dawka dobową nie powinna przekraczać 7,5 mg (połowa ampułki).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (pacjenci z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min) nie ma potrzeby zmniejszenia dawki. Dawkowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niedializowanych jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

#### *Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)*

Nie ma potrzeby zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Aglan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Wstrzyknięcie powinno być wykonywane powoli i głęboko w część grzbietowo-pośladkową (górny zewnętrzny kwadrant pośladka) mięśnia pośladkowego przy ścisłym zachowaniu warunków aseptycznych. W przypadku wielokrotnego podawania należy podawać naprzemiennie w lewy i prawy pośladek. Przed wstrzyknięciem należy zawsze sprawdzić, czy igła nie znajduje się w żyłę.

W przypadku wystąpienia silnego bólu podczas wstrzyknięcia, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

U pacjentów z endoprotezą stawu biodrowego wstrzyknięcie należy wykonywać po przeciwległej stronie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu, np. leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA);  
Produktu leczniczego Aglan nie wolno podawać pacjentom, u których stwierdzono objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczynioworuchowy lub pokrzywkę po zastosowaniu ASA lub innych leków z grupy NLPZ;
- zaburzenia hemostatyczne lub jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi (przeciwwskazanie związane z drogą podania);
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, w związku ze stosowanym wcześniej leczeniem NLPZ;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej różnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne nieprawidłowe krwawienia;
- ciężka niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- ciężka niewydolność serca;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- dzieci i młodzież poniżej 18 lat.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie leku 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 ryzyko sercowo-naczyniowe poniżej).

W przypadku niewystarczającego działania terapeutycznego nie wolno przekraczać zalecanej dawki dziennej, nie należy też dodawać do terapii dodatkowego NLPZ, ponieważ może to zwiększyć toksyczność, podczas gdy nie udowodniono korzyści terapeutycznych. Należy unikać jednoczesnego leczenia meloksykamem z innymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest odpowiedni do leczenia u pacjentów ostrego bólu.

W przypadku braku poprawy po kilku dniach, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści płynące z leczenia.

Należy szukać wszelkich przypadków zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) wrzodów żołądka w wywiadzie w celu zapewnienia ich całkowitego wyleczenia przed rozpoczęciem leczenia meloksykamem. Należy regularnie zwracać uwagę na możliwy nawrót choroby u pacjentów leczonych meloksykamem i z wcześniejszą historią tego typu.

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa i perforacje

W każdym momencie leczenia lekami z grupy NLPZ odnotowywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji, które mogą być śmiertelne, z lub bez objawów ostrzegawczych bądź podobnych zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego występujących w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów, u których występują owrzodzenia przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie powikłane 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. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej), jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów mogących zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (patrz poniżej punkt 4.5).

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia, takie 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 lub owrzodzenie, produkt leczniczy należy odstawić.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie (wrzodziejące 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 lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z ryzykiem przed rozpoczęciem leczenia, a zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (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 niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni

meloksykamem 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

U pacjentów leczonych meloksykamem odnotowano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*) i toksyczne martwicze oddzielanie 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 meloksykamem 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.

#### Parametry czynności wątroby i nerek

Tak jak dla większości leków z grupy NLPZ sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi lub zmiany innych parametrów czynności wątroby. W większości przypadków były to zaburzenia nieznaczne i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące lub utrzymują się należy przerwać stosowanie 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. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. U pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:

- podeszły wiek;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów angiotensyny II lub 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  $\geq$  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 łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tj. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

#### Zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie

Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków obniżających ciśnienie (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u wrażliwych pacjentów 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 osłabieni oraz o lżejszej budowie ciała mogą wykazywać gorszą tolerancję potencjalnych działań niepożądanych i powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą.

Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, wymagana jest szczególna ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności nerek, wątroby lub serca. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w szczególności krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam może maskować objawy istniejącej infekcji.

Podobnie, jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ podawanych domięśniowo, w miejscu wstrzyknięcia może wystąpić ropień i martwica.

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 (patrz punkt 4.6).

#### Aglan zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampułce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### 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 większe, gdy wyżej wymienione leki są podawane jednocześnie z meloksykadem.

## Interakcje farmakodynamiczne

### *Inne leki z grupy NLPZ i kwas acetylosalicylowy*

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ, kwasem acetylosalicylowym w dawce jednorazowej  $\geq 500$  mg lub w dawce  $\geq 3$  g na dobę nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### *Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)*

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawień lub owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego.

### *Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna*

Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych takich, jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny 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.

### *Leki trombolityczne i przeciwplatek*

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 konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) i antagoniści receptora 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 leków 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 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*

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 meloksykamem.

#### *Metotreksat*

NLPZ mogą zmniejszać wydzielanie metotreksatu przez kanaliki nerkowe zwiększając przez to stężenie metotreksatu w osoczu. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ u pacjentów leczonych dużymi dawkami metotreksatu (powyżej 15 mg na tydzień) (patrz punkt 4.4). Ryzyko interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ i metotreksatem należy także wziąć pod uwagę u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku konieczności leczenia skojarzonego należy monitorować wskaźniki morfologii krwi oraz czynność nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ i metotreksatu w ciągu 3 dni, w takim przypadku może nastąpić zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu i powodować zwiększoną toksyczność metotreksatu. Pomimo, że jednoczesne stosowanie meloksykamu nie wpływa znacząco na farmakokinetykę metotreksatu (w dawce 15 mg na tydzień), należy uwzględnić, że NLPZ mogą zwiększyć hematologiczne działanie toksyczne 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 małej liczby krwinek (mielosupresji), problemów z nerkami (toksyczny wpływ na nerki) i działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min) nie jest zalecane jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu.

U pacjentów z prawidłową 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 prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 80$  ml/min).

#### Interakcje farmakokinetyczne (wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu)

##### *Cholestyramina*

Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu przez przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego, w wyniku czego klirens meloksykamu zwiększa się o 50%, a okres półtrwania ulega skróceniu do  $13 \pm 3$  godzin. Opisana interakcja jest klinicznie znacząca.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie, międzylekowych interakcji farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego podawania leków zobojętniających kwas solny, cymetydyny i digoksyny.

##### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka 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 embryonów. 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 meloksykamu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to niezbędne. Jeżeli meloksykam 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 uszkodzające serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego (*ductus arteriosus*) i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenie czynności nerek, które może rozwinąć się do niewydolności nerek z małowodziem; matkę i noworodka, pod koniec ciąży na:
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw płytkowe, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach produktu leczniczego,
- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźnienie lub wydłużenie akcji porodowej.

Z tego względu meloksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Stosowanie meloksykamu może mieć niekorzystny 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.

### **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. Jednak, biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny i odnotowane działania niepożądane wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy oraz innych zaburzeń 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) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego 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 pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia produktem obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparc, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowano zapalenie błony śluzowej 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).

Przedstawione poniżej dane o częstości występowania działań niepożądanych oparte są na częstościach występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Informacja ta oparta jest na badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 15197 pacjentów leczonych doustnie dawkami 7,5 mg lub 15 mg na dobę, w postaci tabletek lub kapsułek, przez okres do jednego roku. Uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone w raportach otrzymanych w związku ze stosowaniem produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane podzielono według częstości występowania w oparciu o poniższy podział:

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

*b) Tabela działań niepożądanych*

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych), leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne
	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Zaburzenia nastroju, koszmary senne
	Częstość nieznana	Stan splątania, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, senność
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia, z nieostrym widzeniem włącznie, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Rzadko	Szumy uszne
Zaburzenia serca**	Rzadko	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Podwyższone ciśnienie krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienia twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na aspirynę lub inny lek z grupy NLPZ
Zaburzenia żołądka i jelit***	Bardzo często	Niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka

	Niezbyt często	Utajony lub makroskopowy krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, cofanie się treści pokarmowej z żołądka do przełyku
	Rzadko	Zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku
	Bardzo rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy
	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkty 4.4. i 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy)
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych

\* Bardzo rzadko zgłaszano przypadki agranulocytozy (patrz część c).

\*\* Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

\*\*\* Krwotok 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).

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

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy ostrego przedawkowania NLPZ ograniczają się zazwyczaj do: letargu, senności, nudności, wymiotów, bólu w nadbrzuszu i zwykle 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, zapaści krążeniowej i zatrzymania akcji serca. Odnotowano również występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznej podczas stosowania leków z grupy NLPZ, może ona wystąpić po przedawkowaniu.

### Leczenie

W przypadku przedawkowania NLPZ należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania kliniczne wykazały, że cholestyramina podawana doustnie, trzy razy na dobę, w dawce 4 g 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 całkowicie wchłaniany po wstrzyknięciu domięśniowym. Jego względna biodostępność w porównaniu z podaniem doustnym wynosi prawie 100%. Z tego względu nie ma

konieczności modyfikacji dawkowania przy zmianie z podania domięśniowego na podanie doustne. Po podaniu 15 mg meloksykamu we wstrzyknięciu domięśniowym, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 1,62 µg/l jest osiągnięte w ciągu około 60 minut.

#### Dystrybucja

Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, w której osiąga stężenie równe około połowie stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała, stanowi średnio 11 l. Zmienność międzyosobnicza wynosi około 30-40%.

#### Metabolizm

Meloksykam jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W moczu stwierdzono występowanie czterech różnych metabolitów meloksykamu, z których wszystkie są farmakodynamicznie nieaktywne. Główny metabolit 5'-karboksymeloksykam (60% dawki) jest zmieniany na drodze oksydacji w pośredni produkt 5'-hydroksymetylomeloksykam, który jest również wydalany w niewielkich ilościach (9% dawki). Badania *in vitro* wskazują, że ważną rolę w przemianach metabolicznych odgrywa CYP 2C9, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazowa u pacjenta prawdopodobnie odpowiada za powstawanie dwóch innych metabolitów stanowiących odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

#### Eliminacja

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów występujących w równych proporcjach w moczu i kale. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem, podczas gdy w moczu wydalane są jedynie śladowe ilości substancji macierzystej. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 ml/min.

#### Liniowość lub nielineowość

Meloksykam wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek leczniczych od 7,5 mg do 15 mg po podaniu doustnym lub domięśniowym.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby lub nerek*

Zarówno zaburzenia czynności wątroby, jak i łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie mają znaczącego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek, zwiększona objętość dystrybucji może spowodować zwiększenie stężenia niezwiązanego meloksykamu. Nie wolno przekraczać dawki dobowej 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Średni klirens osoczowy w stanie stacjonarnym u pacjentów w podeszłym wieku jest nieco mniejszy niż stwierdzany u pacjentów młodszych. U kobiet w podeszłym wieku obserwowano wyższe wartości AUC i dłuższy okres półtrwania leku niż u młodych osób obu płci.

### **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 po podaniu dużych dawek podczas długotrwałego stosowania u dwóch gatunków zwierząt. Badania wpływu produktu leczniczego, podawanego doustnie, na układ rozrodczy u szczurów wykazały zmniejszenie owulacji, hamowanie implantacji zarodka i działanie embriotoksyczne (zwiększenie resorpcji) po podaniu dawek toksycznych dla matki wynoszących 1 mg/kg i większych. Dawki te były 5 do 10 razy większe od dawek klinicznych (7,5 – 15 mg) w przeliczeniu na mg/kg mc. (człowiek: 75 kg). Opisano uszkadzające działanie na płód w końcowym okresie ciąży, wspólne dla wszystkich 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**

Meglumina  
Poloksamer 188  
Glicyna  
Sodu wodorotlenek  
Sodu chlorek  
Glikofurol  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Ampułki przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysta szklana ampulka 2 ml ze szkła hydrolitycznego klasy I, zawierająca 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

#### Wielkość opakowania

5 x 1,5 ml  
10 x 1,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wstrzyknięcie jest przeznaczone do użytku dla jednego pacjenta i powinno być wykonane natychmiast po otwarciu ampulki. Wstrzyknięcia nie należy wykonywać w przypadku obecności cząstek stałych w roztworze. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga, Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 15960

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 września 2009 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2015

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

11/2018