

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opokan 7,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 7,5 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletka zawiera 2,7 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Produkt leczniczy ma postać jasnożółtych, okrągłych, płaskich, obustronnie wgłębionych tabletek o pomarańczowym zapachu o średnicy od 7,7 mm do 8,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy stosowany w bólach kostno-stawowych i mięśniowych (np. bóle kręgosłupa, pleców, kolan) w przebiegu chorób reumatoidalnych i zwyrodnieniowych stawów.

Stosowany:

- w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń objawów chorób reumatoidalnych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 tabletka na dobę. Bez konsultacji z lekarzem pacjent nie może stosować produktu leczniczego dłużej niż przez 7 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2):

U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek dawka meloksykamu nie powinna przekraczać 7,5 mg. W przypadku pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3.

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).

Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2):

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Opokan 7,5 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Przyjmowanie produktu przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletkę należy umieścić w jamie ustnej, na języku i pozwolić by uległa rozpuszczeniu (około 5 minut), a następnie połknąć. Tabletki nie należy żuć, ani połykać nierozpuszczonej. Przyjmowanie produktu leczniczego nie wymaga popijania wodą lub innym płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na meloksykam lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z nadwrażliwością na inny produkt należący do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kwas acetylosalicylowy,
- u pacjentów, u których podczas podawania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. kwasu acetylosalicylowego) wystąpiły napady duszności bądź astmy, pokrzywka, polipy nosa lub obrzęk naczynioruchowy,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby,
- u pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek,
- u pacjentów z czynną lub nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, (tj. co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- u pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpił wylew krwi do mózgu lub inne krwawienia np. z przewodu pokarmowego,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca,
- w trzecim trymestrze ciąży i w czasie karmienia piersią,
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej nie należy zwiększać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani podawać jednocześnie innych leków z grupy NLPZ, ponieważ nie udowodniono, by zwiększało to skuteczność działania, a może doprowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności.

Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

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

Szczególную uwagę należy zachować podczas podawania meloksykamu pacjentom z astmą oskrzelową czynną lub w wywiadzie, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą powodować skurcz oskrzeli u tych pacjentów.

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka, i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały wyleczone.

Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób w trakcie leczenia meloksykamem u pacjentów, u których występowały one w przeszłości.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ, w tym meloksykamu (szczególnie w leczeniu długotrwałym oraz w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawału serca lub udaru mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu w dawkach dobowych 7,5 mg.

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

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

Wpływ na układ pokarmowy

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

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u osób w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna być leczona najniższymi dostępnymi dawkami leku. Skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami podwyższającymi ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5)

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

W przypadku wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego należy odstawić produkt leczniczy.

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

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

Reakcje skórne

Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano przypadki zagrażających życiu reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN). Pacjenci powinni być powiadomieni o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz kontrolowani w zakresie występowania reakcji skórnych. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje w pierwszych tygodniach leczenia. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) należy przerwać stosowanie meloksykamu.

Najlepsze wyniki leczenia SJS i TEN związane są z wczesną diagnozą i natychmiastowym zaprzestaniem stosowania wszelkich leków mogących być przyczyną wystąpienia tych reakcji. Wczesne zaprzestanie stosowania leków związane jest z lepszym rokowaniem. U pacjentów, u których wystąpił SJS lub TEN podczas stosowania meloksykamu, nie można wznawiać leczenia meloksykadem.

Parametry czynności wątroby i nerek

Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększone stężenie bilirubiny lub zmiany innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby jak również zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, a także nieprawidłowe wartości innych wskaźników laboratoryjnych. 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.

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 w moczu. U pacjentów z niewydolnością serca lub z nadciśnieniem tętniczym może wystąpić zaostrzenie objawów choroby. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Hiperkaliemia

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

Jednoczesne stosowanie z pemetreksedem

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

Zaburzenia czynności nerek

Niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują syntezę prostaglandyn w nerkach, odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowego przepływu nerkowego. Podawanie meloksykamu jak i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych pacjentom ze zmniejszonym przepływem nerkowym lub zmniejszoną objętością krwi krążącej (hipowolemia) może nasilać objawy zaburzenia czynności nerek. Wskaźniki czynności nerek powracają do stanu sprzed leczenia w przypadku odstawienia produktu leczniczego.

Ryzyko dotyczy przede wszystkim pacjentów:

- w podeszłym wieku,
- z zastoinową niewydolnością serca,
- marskością wątroby,
- zespołem nerczycowym lub innymi chorobami nerek jak również pacjentów otrzymujących preparaty moczopędne, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub z hipowolemią w następstwie dużych zabiegów chirurgicznych. U tych pacjentów należy monitorować diurezę oraz inne wskaźniki biochemiczne związane z czynnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.3).

W rzadkich przypadkach stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna być większa niż 7,5 mg. Nie jest konieczna redukcja dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane są gorzej tolerowane przez pacjentów w podeszłym wieku o lżejszej budowie ciała i dlatego u takich pacjentów należy ściśle kontrolować podawanie produktu leczniczego. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których zwiększa się prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek, wątroby lub serca.

Osoby w podeszłym wieku mają zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych po NLPZ zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę / syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Meloksykam, tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne może maskować objawy istniejącej infekcji.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera aspartam.

Produkt leczniczy zawiera 2,7 mg aspartamu w każdej tabletce.

Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z produktów hydrolizy jest fenylalanina.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ryzyko związane z hiperkaliemią:

Pewne produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą sprzyjać wystąpieniu hiperkaliemii: sole potasu, diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane heparyny, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.

Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności innych czynników.

Ryzyko jej wystąpienia jest wyższe, gdy ww. produkty lecznicze są podawane jednocześnie z meloksykalem.

Interakcje farmakodynamiczne:

- *Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne*, w tym salicylany (kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g/dobę): jednoczesne stosowanie innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego w wyniku działania synergistycznego. Stosowanie meloksykamu z innymi lekami z grupy NLPZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

- Leki moczopędne:

jednoczesne podawanie meloksykamu i leków moczopędnych może powodować u pacjentów odwodnionych ciężką niewydolność nerek. Pacjenci otrzymujący jednocześnie meloksykam i leki moczopędne powinni być odpowiednio nawodnieni. Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować wskaźniki czynności nerek (patrz punkt 4.4).

- Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna:

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

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

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

- Leki trombolityczne i leki przeciwyagregacyjne:

jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, trombolitycznych lub antiagregacyjnych oraz meloksykamu nasila działanie hamujące czynność płytek krwi oraz możliwość uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, co zwiększa ryzyko krwawienia.

- Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):

wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II:

podawanie leków z tych grup z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (włącznie z kwasem acetylosalicylowym w dawce ≥ 3 g/dobę) nasila synergistyczne działanie zmniejszające przesączanie kłębuszkowe. Działanie to może być zwiększone, gdy czynność nerek jest zaburzona. U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych jednoczesne stosowanie tych leków może prowadzić do ciężkiej niewydolności nerek przez bezpośredni wpływ na przesączanie kłębuszkowe. U takich pacjentów zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia jak również regularne ich nawadnianie. Ponadto jednoczesne przyjmowanie leków z tych grup może prowadzić do zmniejszania działania przeciwnadciśnieniowego inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II przez hamowanie działania wazodilatoryjnego prostaglandyn.

- Inne leki przeciwnadciśnieniowymi (np. leki beta-adrenolityczne):

leczenie skojarzone może spowodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego leków beta-adrenolitycznych w wyniku hamowania działania wazodilatoryjnego prostaglandyn.

- Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):

działanie nefrotoksyczne inhibitorów kalcyneuryny zwiększa się w obecności niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podczas jednoczesnego podawania tych leków należy kontrolować czynność nerek, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

- Antykoncepcyjne środki wewnątrzmaciczne:

meloksykam może zmniejszać skuteczność antykoncepcyjnych środków wewnątrzmacicznych.

- Glikokortykosteroidy:

leczenie skojarzone z lekami z grupy NLPZ może powodować zwiększone ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego.

- 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:

meloksykam tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejsza wydalanie litu przez nerki, co może prowadzić do kumulacji i osiągnięcia stężenia toksycznego litu. Nie powinno się podawać jednocześnie litu i meloksykamu. U pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie meloksykam i lit zaleca się monitorowanie stężenia litu w osoczu.

- Metotreksat:

nie należy podawać meloksykamu jednocześnie z metotreksatem ze względu na zmniejszenie wydalania metotreksatu przez co zwiększa się jego stężenie we krwi i nasila toksyczne działanie metotreksatu na układ krwiotwórczy. Opisano przypadek agranulocytozy u pacjenta, który był jednocześnie leczony metotreksatem i meloksykadem. Nie należy pacjentom przyjmującym metotreksat w dawce większej niż 15 mg/dobę jednocześnie podawać niesteroidowe leki

przeciwwapalne. W przypadku leczenia skojarzonego konieczna jest obserwacja wskaźników morfologii krwi i czynności nerek. Szczególną uwagę należy zwrócić wtedy, kiedy metotreksat podawany jest jednocześnie z lekami z grupy NLPZ w ciągu 3 dni, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu.

- Pemetreksed:

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

Interakcje farmakokinetyczne (Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu):

- Cholestyraminą:

powoduje szybsze wydalenie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego. Klirens meloksykamu wzrasta o 50%, a okres półtrwania maleje do 13 ± 3 godzin. Ta interakcja ma znaczenie kliniczne.

- Inhibitory, induktory i substraty CYP 3A4 i CYP 2C9:

mogą powodować interakcje metaboliczne.

Inne:

Nie odnotowano interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania meloksykamu z lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego, cymetydyną, digoksyną oraz furosemidem. Nie można wykluczyć interakcji z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Stosowanie meloksykamu może niekorzystnie wpływać na płodność kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które poddawane są badaniom w związku z niepłodnością należy rozważyć zakończenie stosowania meloksykamu.

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, i wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad rozwojowych serca zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i okresem leczenia. Wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn u zwierząt prowadziło do zwiększenia poronień przed i po implantacji zarodka oraz obumieranie płodu. Ponadto, u zwierząt którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie ciąży związanej z rozwojem narządów stwierdzono zwiększenie częstości występowania innych wad rozwojowych, łącznie z wadami serca. W okresie pierwszego i drugiego trymestru ciąży inhibitory syntezy prostaglandyn należy stosować jedynie w przypadkach bezwzględnej konieczności. Jeśli inhibitory syntezy prostaglandyn przyjmowane są przez kobiety planujące ciążę lub w czasie pierwszego lub drugiego trymestru, należy stosować jak najmniejszą dawkę i jak 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);

- zaburzeniami czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem i narażenia matki i noworodka na:

- wydłużenie czasu krwawienia w wyniku zahamowania agregacji płytek mogącej wystąpić nawet po podaniu bardzo małych dawek;
- zahamowanie czynności skurczowej macicy, co może prowadzić do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

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

Karmienie piersią

Leki z grupy NLPZ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego u kobiet w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na farmakodynamikę działania produktu leczniczego i odnotowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu na te czynności lub wpływ ten jest nieistotny. Jednak w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, senności czy innych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, należy wstrzymać się od wykonywania wyżej wymienionych czynności.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia, zaparcia, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia żołądka.

Zgłaszano przypadki skórnych działań niepożądanych (ang. SCARs): zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) – patrz punkt 4.4. Poniżej przedstawione zostały działania niepożądane związane z podawaniem meloksykamu. Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej oparta jest na zgłoszeniach z 27 badań klinicznych, w których leczenie trwało co najmniej 14 dni. Dane opierają się na badaniach klinicznych z udziałem 15197 pacjentów, którzy byli leczeni codziennie doustnie dawkami 7,5 lub 15 mg na dobę w postaci tabletek lub kapsułek w okresie do jednego roku.

Działania niepożądane zostały opisane z uwzględnieniem częstości występowania zgodnie z poniższą konwencją:

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

b) Zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak niestrawność, nudności i wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka.

Niezbyt często: krwawienia z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone), 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.

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg i zakończyć się zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny).

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukocytopenia, trombocytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza (patrz część c).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne.

Zaburzenia psychiczne:

Rzadko: zmiany 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.

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyń:

Niezbyt często: zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienie 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 skóry i tkanki podskórnej:

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 punkt 4.4. oraz punkt 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:

Niezbyt często: obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych.

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania leku z grupy NLPZ ograniczają się zwykle do uczucia braku energii, 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 i przeciwreumatyczne, 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 nieznan. Jednakże, przynajmniej jeden sposób działania jest wspólny dla wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (włączając meloksykam): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesów zapalnych. Właściwością meloksykamu jest preferencyjne hamowanie cyklooksygenazy COX-2 w stosunku do COX-1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Meloksykam wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego. Biodostępność wynosi 89% podanej doustnie dawki.

Po podaniu pojedynczej dawki średnie maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 5 do 6 godzin (dla postaci tabletek lub kapsulek) oraz w ciągu 2 godzin dla zawiesin.

Po podaniu wielokrotnym stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym osiągane jest po 3 do 5 dni. Po podaniu jednej dawki na dobę osiągane stężenie produktu leczniczego w osoczu wynosi 0,4 µg/ml do 1,0 µg/ml dla dawki 7,5 mg oraz 0,8 µg/ml do 2 µg/ml dla dawki 15 mg, odpowiednio. Stężenie maksymalne (C_{max}) w stanie równowagi jest osiągane w ciągu od 5 do 6 godzin dla tabletek, kapsulek i zawiesin. Długotrwałe przyjmowanie produktu leczniczego przez okres dłuższy niż rok nie wpływa na wielkość osiąganego stężenia w stanie stacjonarnym. Przyjmowanie pokarmu jednocześnie z produktem leczniczym nie wpływa na wchłanianie meloksykamu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Meloksykam w 99% wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami). Przenika do mazi stawowej, gdzie osiąga około 50% stężenia w osoczu.

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

Metabolizm

Meloksykam jest metabolizowany w wątrobie, głównie w procesie oksydacji grup metylowych. Cztery metabolity meloksykamu zostały zidentyfikowane w moczu. Nie wykazują one aktywności farmakodynamicznej. Głównym metabolitem jest 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), który powstaje w wyniku utleniania metabolitu pośredniego 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest w mniejszym stopniu wydalany (9% dawki). Badania *in vitro* wykazały, że ważną rolę w metabolizmie meloksykamu odgrywa izoenzym CYP 2C9 z mniejszym udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazowa organizmu odpowiada za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią 16% i 4% podanej dawki.

Eliminacja

Meloksykam w większości wydalaný jest w postaci metabolitów w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dobowej dawki jest wydalaný w postaci niezmiennionej z kałem i zaledwie śladowe ilości w moczu. $T_{0,5}$ wynosi około 20 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 8 ml/min. Meloksykam wykazuje kinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych dla 7,5 mg i 15 mg po podaniu doustnym lub domięśniowym.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek:

zarówno niewydolność wątroby jak i umiarkowana niewydolność nerek nie wpływają istotnie na farmakokinetykę meloksykamu. U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek zwiększa się objętość dystrybucji, co może powodować wzrost stężenia wolnego meloksykamu i dlatego u takich pacjentów nie wolno przekraczać dawki 7,5 mg/dobę. Meloksykam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i u pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek.

Osoby w podeszłym wieku:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny meloksykamu jest taki sam jak dla innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych co zostało potwierdzone w badaniach przedklinicznych u dwóch gatunków zwierząt. Po długotrwałym podawaniu zwierzętom dużych dawek leków obserwowano owrzodzenia i nadżerki przewodu pokarmowego oraz martwicę brodawek nerkowych.

Potwierdzono wpływ meloksykamu na reprodukcję u szczurów przejawiający się zmniejszeniem owulacji, hamowaniem implantacji oraz działaniem embriotoksycznym (nasilona resorpcja) po podaniu dawki doustnej wynoszącej 1 mg/kg/dobę i większych. Badania 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.

Zwierzęta otrzymały dawki przekraczające dawki terapeutyczne (7,5 mg do 15 mg) w zakresie od 10 do 5 razy większe od dawki podstawowej wyrażonej w mg/kg (osoba ważąca 75 kg).

Potwierdzono toksyczność meloksykamu dotyczącą płodu w końcowym okresie ciąży podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn.

Nie opisano działania mutagennego meloksykamu zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

Nie opisano działania rakotwórczego u szczurów i myszy po podawaniu produktu leczniczego w dawkach znacznie przekraczających dawki kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Mannitol granulowany
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon 30
Celuloza mikrokryształiczna
Krospowidon (Typ A)
Aspartam (E 951)
Aromat pomarańczowy 0471034
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Papier/Aluminium/PE/PVC/Aluminium/OPA, typu peel-off, w tekturowym pudełku.
20 szt. (2 blistry po 10 szt.)

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO