CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MEL MAX, 15 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 15 mg meloksykamu (*Meloxicamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 tabletka zawiera 3,5 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, jasnożółte o średnicy 12 mm i charakterystycznym zapachu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosuje się u osób dorosłych, w przypadku gdy zastosowana dawka 7,5 mg meloksykamu była niewystarczająco skuteczna, w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń objawów chorób reumatoidalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy w bólach kostno-stawowych i mięśniowych (np. bóle kręgosłupa, pleców, kolan) w przebiegu chorób reumatoidalnych i zwyrodnieniowych stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przyjmowanie produktu leczniczego 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.

Dawkowanie

Dorośli:
Zalecana dawka w razie konieczności to 1 tabletka 1 raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego to 1 tabletka 1 raz na dobę.

Jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego MEL MAX objawy nie ustąpią po 3 dniach stosowania lub gdy mimo przyjęcia produktu leczniczego objawy nasilają się, pacjent niezwłocznie powinien udać się do lekarza.

Nie stosować dłużej niż 7 dni bez konsultacji z lekarzem.

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg na dobę.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (patrz również punkt 5.2)
Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu MEL MAX u osób w podeszłym wieku. Zalecana jest konsultacja z lekarzem.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4)
W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, np. choroba przewodu pokarmowego w wywiadzie lub występowanie czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego, leczenie należy rozpocząć od dawki 7,5 mg na dobę.
W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, może on zalecić dawkę produktu leczniczego 7,5 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, lekarz może zwiększyć dawkę do 15 mg meloksykamu na dobę.

Zaburzenia czynności nerek (patrz również punkt 5.2)
Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).
U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka produktu leczniczego nie powinna przekraczać 7,5 mg meloksykamu 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/minutę).

Zaburzenia czynności wątroby (patrz również punkt 5.2)
Zmniejszenie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu MEL MAX jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletek o tej mocy, dostępne są produkty lecznicze zawierające meloksykam w postaci tabletek o mocy 7,5 mg.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletkę należy umieścić na języku i pozwolić by uległa rozpuszczeniu, a następnie połknąć. W razie potrzeby rozpuszczoną tabletkę można popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na substancje o podobnym działaniu np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy; meloksykamu 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,
- w trzecim trymestrze ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat,
- krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązanych przyczynowo z uprzednim leczeniem NLPZ,

- czynnej lub nawracającej choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy i krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia),
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby,
- ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów niedializowanych,
- krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia w obrębie mózgu lub inne zaburzenia przebiegające z występowaniem krwawień w wywiadzie,
- ciężkiej niewydolności serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko wystąpienia 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 meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany do stosowania u pacjentów będących w trakcie napadów ostrego bólu.

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

Przed rozpoczęciem 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 i na występowanie nawrotów chorób w przeszłości w trakcie leczenia meloksykamem.

Wpływ na przewód 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 otrzymywać leczenie w najniższym dostępnym dawkowaniu.

Skojarzone leczenie lekami 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 w obrębie 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 wstępnych etapach leczenia.

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna, leki

przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 4.5).

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

Leki z grupy NLPZ należy podawać z ostrożnością pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-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 z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z meloksykamem włącznie (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem zdarzeń zakrzepowych 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 rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Reakcje skórne
Ciężkie reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się 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 występuje w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia. Należy przerwać podawanie meloksykamu po pierwszym wykryciu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub każdego innego objawu nadwrażliwości.
Podczas stosowania meloksykamu notowano przypadki trwałego rumienia (wykwitu) polekowego (FDE, ang. *fixed drug eruption*).
U pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie FDE związanym ze stosowaniem meloksykamu, nie należy ponownie zlecać leczenia meloksykamem. Podczas stosowania innych oksykamów może wystąpić reaktywność krzyżowa.

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, 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 efekt dylatacyjny prostaglandyn nerkowych i w ten sposób poprzez zmniejszenie przesączania kłębuszkowego mogą indukować czynnościową niewydolność nerek. Działanie to jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej

czynniki ryzyka, na początku leczenia lub podczas zwiększenia dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:
- podeszły wiek;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, sartanów, leków moczopędnych (patrz punkt 4.5);
- hipowolemia (bez względu na przyczynę);
- zastoinowa niewydolność serca;
- niewydolność nerek;
- zespół nerczycowy;
- nefropatia toczniowa;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub punktacja w skali Childa-Pugha ≥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 konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (np. u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 mL/minutę).

Zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie
Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 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.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności
Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych leków z grupy 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 występującego zakażenia.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)
Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne
Inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy >3 g na dobę
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4.) z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym również z kwasem acetylosalicylowym nie jest zalecane.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy):
Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów wymaga ostrożności i uważnej obserwacji pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna:
Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. 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 (patrz punkt 4.4). W sytuacji, gdy nie można uniknąć takiego połączenia leków, konieczne jest uważne monitorowanie znormalizowanego 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):
Wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny:
Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków obniżających 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, w tym 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 leczenia skojarzonego i okresowo w czasie jego trwania należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

Inne leki obniżające ciśnienie tętnicze 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).

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.

Systemy terapeutyczne domaciczne:
Opisywano zmniejszenie skuteczności wkładek domacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ. Zmniejszoną skuteczność wkładek domacicznych pod wpływem leków z grupy NLPZ opisywano już wcześniej, ale te doniesienia wymagają potwierdzenia.

Interakcje farmakokinetyczne: wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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 na 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 na tydzień), należy uwzględnić, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą znacząco zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu (patrz powyżej), (patrz punkt 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne: wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę meloksykamu

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie meloksykamu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać meloksykamu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli

meloksykam jest stosowany przez kobietę, która stara się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na meloksykam przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży.
W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania meloksykamu.
W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej);

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia, w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym, meloksykamu jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Chociaż brak jest odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu, wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Dlatego też stosowanie produktu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

Płodność
Stosowanie meloksykamu może niekorzystnie wpływać na płodność u 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 są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania meloksykamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze względu na farmakokinetykę i notowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn lub wywiera nieistotny wpływ. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, senności, zawrotów głowy czy innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy wstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy

ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia błony śluzowej żołądka.

b) Zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100),
rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza (patrz część c poniżej)
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	Splątanie, 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 naczyniowe	Niezbyt często	Zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), nagłe 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	Bardzo często	Niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka
	Niezbyt często	Krwawienia z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie. Krwawienia z przewodu pokarmowego,

		owrzodzenia lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).
	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 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	Nadwrażliwość na światło, trwały rumień (wykwit) polekowy (patrz punkt 4.4)
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 w surowicy stężenia kreatyniny i (lub) mocznika
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z grupy 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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.
Mechanizm działania przeciwzapalnego meloksykamu polega na hamowaniu preferencyjnym cyklooksygenazy COX-2 w stosunku do COX-1.
Maksymalna dawka dobowa meloksykamu wynosi 15 mg.

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 osiągane jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5-6 godzin w przypadku stałych doustnych postaci leku (kapsułki i tabletki).
Z uwagi na krótszy czas rozpadu niż w przypadku konwencjonalnych tabletek, postać tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej pozwala na szybsze uwolnienie substancji czynnej. Skutkować to może potencjalnym skróceniem czasu jaki upływa od podania leku do osiągnięcia jego maksymalnego stężenia w osoczu, w porównaniu do postaci tabletek konwencjonalnych.
Po podaniu wielokrotnym, stan równowagi osiągany jest w ciągu 3 do 5 dni. Po zastosowaniu 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 osiągane jest w ciągu 5 do 6 godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. 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. Zmienność osobnicza wynosi około 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 leczniczego.

Eliminacja
Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów, w równych proporcjach z moczem i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalane jest w postaci niezmienionej z kałem, natomiast jedynie śladowe ilości z moczem.
Średni okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi średnio 8 mL/minutę.

Liniowość lub 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:
Zarówno niewydolność wątroby, jak również 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 masy ciała i większych. Badanie dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły

teratogennego działania substancji podawanej doustnie w dawce do 4 mg/kg masy ciała u szczurów i 80 mg/kg masy ciała 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 masy ciała (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

Betadeks
Aromat malinowy SD0621M (zawiera glikol propylenowy)
Aromat truskawkowy SD1634
Aromat waniliowy SD1333 (zawiera glikol propylenowy i aldehyd cynamonowy)
Sodu cytrynian bezwodny
Aspartam (E 951)
Pearlitol Flash:
- · D- Mannitol
- · Skrobia kukurydziana
- · Woda oczyszczona

Ludiflash:
- · Octan poliwinylu
- · Powidon K30
- · Krospowidon (typ B)
- · D-Mannitol
- · Woda oczyszczona

Krospowidon (typ B)
Sodu stearylofumaran
Acesulfam potasowy (E 950)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25^{o}C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania:
10 tabletek
20 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
Tel.: +48 (71) 352 95 22
Faks: +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22546

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lipca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO