

## REZUMATUL CARACTERISITICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meloxicam Vim Spectrum 7,5 mg comprimate  
Meloxicam Vim Spectrum 15 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Meloxicam Vim Spectrum 7,5 mg*  
Fiecare comprimat conține meloxicam 7,5 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 103,5 mg.

*Meloxicam Vim Spectrum 15 mg*  
Fiecare comprimat conține meloxicam 15 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 96 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Meloxicam Vim Spectrum 7,5 mg*  
Comprimate de culoare galben deschis, rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și cu diametru de aproximativ 8 mm.  
Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

*Meloxicam Vim Spectrum 15 mg*  
Comprimate de culoare gălbuie, rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și cu diametru de aproximativ 8 mm.  
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Meloxicam Vim Spectrum este recomandat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani în:  
- tratamentul simptomatic de scurtă durată în boala artrozică (artroze, boală articulară degenerativă)  
- tratamentul simptomatic de lungă durată în poliartrita reumatoidă  
- tratamentul simptomatic de lungă durată în spondilita anchilozantă

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.4). Răspunsul terapeutic și ameliorarea simptomatică a afecțiunii pacientului trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică dureroasă/artroză.

Boală artrozică (episoade de exacerbare): 7,5 mg pe zi  
La nevoie, în lipsa ameliorării simptomelor, doza poate fi mărită la 15 mg pe zi

Poliartrită reumatoidă: 15 mg pe zi  
În funcție de răspunsul terapeutic, doza poate fi redusă la 7,5 mg pe zi

Spondilită anchilozantă: 15 mg pe zi (vezi, de asemenea, mai jos pct. „Grupuri speciale de pacienți”).  
În funcție de răspunsul terapeutic, doza poate fi redusă la 7,5 mg pe zi.

A NU SE DEPĂȘI DOZA DE 15 mg pe zi.

### Grupuri speciale de pacienți

*Vârstnici și pacienți cu risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 5.2):*

Doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă la vârstnici este de 7,5 mg pe zi. La pacienții cu risc crescut de reacții adverse tratamentul se inițiază cu o doză de 7,5 mg pe zi (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență renală (vezi pct. 5.2):*

La pacienții cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, doza nu trebuie să depășească 7,5 mg pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară reducerea dozei (de exemplu la pacienți cu clearance al creatininei mai mare de 25 ml/min). (Pentru pacienții cu insuficiență renală severă care nu efectuează ședințe de dializă, vezi pct. 4.3).

*Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2):*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară reducerea dozei. (Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3)

*Copii și adolescenți*

Meloxicam Vim Spectrum este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Administrare orală

Doza zilnică totală trebuie luată într-o singură priză, cu apă sau alt lichid, în timpul meselor.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la meloxicam sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- hipersensibilitate la substanțe cu acțiune similară, de exemplu AINS, acid acetilsalicilic.
- al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6 );
- copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani;
- pacienți cu manifestări de astm bronșic, polipi nazali, angioedem sau urticarie, ca urmare a administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS.
- hemoragie gastro-intestinală manifestă sau perforație, induse de un tratament anterior cu AINS;
- ulcer gastroduodenal activ sau recent/perforat (evidențierea sau diagnosticarea a două sau mai multe episoade distincte de ulcerație sau hemoragie);
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă, la pacienți care nu efectuează ședințe de dializă;
- hemoragii gastro-intestinale, antecedente recente de hemoragii cerebrovasculare sau evidențierea unor tulburări hemoragice sistemice;
- insuficiență cardiacă severă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct.4.2. și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

Doza maximă zilnică recomandată nu trebuie depășită în cazul unui efect terapeutic insuficient și nici nu trebuie administrat un AINS suplimentar terapiei existente, deoarece este posibil ca toxicitatea să crească, iar avantajul terapeutic nu a fost dovedit. Trebuie evitată administrarea concomitentă de meloxicam cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2.

Meloxicam nu este indicat pacienților care necesită tratament pentru dureri acute.

În absența ameliorării simptomatologiei după mai multe zile, se va reevalua beneficiul terapeutic al tratamentului.

Se va avea în vedere orice antecedent de esofagită, gastrită și/sau ulcer gastroduodenal, pentru a se asigura efectul scontat, înainte de a începe tratamentul cu meloxicam. Se va verifica cu atenție, periodic, posibilitatea apariției unei recidive, la pacienți tratați cu meloxicam cu astfel de antecedente.

### ***Efecte gastro-intestinale***

Similar altor AINS, în orice moment al tratamentului cu meloxicam pot să apară hemoragii gastrointestinale, ulcerații sau perforații, potențial letale, însoțite sau nu de simptome de avertizare, chiar și în absența antecedentelor de evenimente gastro-intestinale severe.

Riscul apariției de hemoragii gastro-intestinale, ulcerații sau perforații este cu atât mai mare, cu cât se cresc dozele de AINS, la pacienți cu antecedente de ulcer, în special dacă au fost însoțite de hemoragii sau perforații (vezi pct.4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cele mai mici doze disponibile. În cazul acestor pacienți și, de asemenea, în cazul pacienților care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente care pot crește riscul de evenimente gastrointestinale se va avea în vedere utilizarea de medicamente ce efect protector gastric (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi pct.4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerare/hemoragie gastro-intestinală), mai ales la începutul tratamentului.

Nu se recomandă administrarea de meloxicam la pacienții tratați în același timp cu medicamente care pot crește riscul de apariție a ulcerațiilor sau hemoragiilor, cum ar fi heparină, administrată ca tratament curativ sau în geriatrie, alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau acid acetilsalicilic administrat în doză unică  $\geq 500$  mg sau doză zilnică totală  $\geq 3$ g (vezi pct. 4.5).

Dacă apar hemoragii sau ulcerații gastro-intestinale la pacienți tratați cu meloxicam, tratamentul trebuie întrerupt.

Medicamentele AINS se vor administra cu precauție la pacienți cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colite ulcerative, boală Crohn), deoarece aceste manifestări se pot exacerba (vezi pct.4.8).

### ***Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare***

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Înainte de inițiere și pe parcursul tratamentului cu meloxicam, se recomandă monitorizarea clinică a tensiunii arteriale la pacienți cu risc.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS, inclusiv meloxicam (în special în doze mari și în tratament de lungă durată), se poate asocia cu un risc ușor crescut de

aparitie a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru meloxicam.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu meloxicam numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

### ***Reacții cutanate***

În legătură cu utilizarea de meloxicam au fost raportate sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET), reacții cutanate care pun viața în pericol.

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SJS sau NET este în primele săptămâni de tratament.

Dacă sunt prezente simptome sau semne de SJS sau NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni ale mucoasei), tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt. Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a SJS și NET sunt obținute prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a oricărui medicament suspectat.

Întreruperea precoce a administrării este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau NET la administrarea de meloxicam, tratamentul cu meloxicam nu mai trebuie reluat în nicio circumstanță la acest pacient.

### ***Parametrii funcției hepatice și renale***

Similar altor AINS, au fost raportate creșteri ocazionale ale valorilor serice ale transaminazelor, creșteri ale valorilor bilirubinei serice sau ale altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale valorilor creatininei serice și ale ureei serice și alte modificări ale analizelor de laborator. În majoritatea cazurilor, creșterile au fost mici și tranzitorii. Dacă aceste modificări sunt semnificative sau persistente, administrarea de meloxicam trebuie întreruptă și se vor efectua teste de urmărire.

### ***Insuficiență renală***

AINS, prin inhibarea efectului vasodilatator al prostaglandinelor renale, pot induce decompensarea funcției renale prin reducerea filtrării glomerulare. Această reacție adversă este dependentă de doză. La începutul tratamentului, sau după creșterea dozelor, se recomandă o monitorizare atentă a diurezei și a funcției renale, la pacienți cu următorii factori de risc:

- Vârstnici
- Administrare concomitentă de inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, sartani, diuretice (vezi pct. 4.5)
- Hipovolemie (de orice cauză)
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Insuficiență renală
- Sindrom nefrotic
- Nefropatie lupică
- Insuficiență hepatică gravă (albumină serică <25 g/l sau scor Child-Pugh  $\geq 10$ )

Rar, AINS pot să determine nefrită interstițială, glomerulonefrită, necroză medulară renală sau sindrom nefrotic.

La pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă, doza nu trebuie să depășească 7,5 mg pe zi.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară reducerea dozei (de exemplu la pacienți cu clearance al creatininei mai mare de 25 ml/min).

### ***Retenție de sodiu, potasiu și retenție de apă***

La administrarea de AINS pot să apară retenție de sodiu, retenție de potasiu, retenție de apă, precum și interferența cu efectele natriuretice ale diureticilor. În plus, se poate produce scăderea efectului antihipertensiv al medicamentelor antihipertensive (vezi pct. 4.5). Drept rezultat, la pacienți predispuși

se pot agrava sau exacerba edemul, insuficiența cardiacă sau hipertensiunea arterială. De aceea, este necesară o monitorizare clinică la pacienții cu risc (vezi pct. 4.2 și 4.3).

#### ***Hiperkaliemie***

Hiperkaliemia poate fi favorizată de diabet sau administrare concomitentă de medicamente care pot crește kaliemia (vezi pct.4.5). În aceste cazuri, trebuie efectuată o monitorizare regulată a valorilor potasiului.

#### ***Administrare concomitentă cu pemetrexed***

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată tratați cu pemetrexed trebuie întreruptă administrarea de meloxicam timp de cel puțin 5 zile înainte de, în ziua și cel puțin 2 zile după administrarea de pemetrexed (vezi pct 4.5).

#### ***Alte atenționări și precauții***

Vârstnicii, pacienții malnutriți sau debilitați tolerează mai greu reacțiile adverse, necesitând o supraveghere atentă. Similar altor AINS, meloxicamul se va administra cu precauție la pacienții vârstnici, deoarece aceștia au un risc mai mare de insuficiență renală, hepatică sau cardiacă. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastro-intestinale și perforații, care pot fi letale, este crescută la vârstnicii (vezi pct. 4.2).

Similar altor AINS, meloxicamul poate să mascheze simptomele unei boli infecțioase subiacente.

Administrarea meloxicamului poate să afecteze fertilitatea femeilor și nu se recomandă femeilor care doresc să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de meloxicam la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt în curs de investigare pentru infertilitate (vezi pct. 4.6).

Meloxicam Vim Spectrum conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză ( deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunea numai la adulți.

##### **Riscuri legate de hiperkaliemie:**

Anumite medicamente sau grupuri terapeutice pot produce hiperkaliemie: săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorului angiotensinei II, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene, heparine (cu greutate moleculară mică sau nefracționate), ciclosporină, tacrolimus și trimetoprim.

Instalarea hiperkaliemiei poate depinde de existența unor factori asociați.

Acest risc este crescut atunci când medicamentele menționate mai sus sunt administrate concomitent cu meloxicam.

##### Interacțiuni farmacodinamice:

###### *Alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și acid acetilsalicilic:*

Administrarea concomitentă (vezi pct. 4.4) cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic, administrat în doză unică > 500 mg sau doză zilnică totală > 3 g, nu este recomandată.

###### *Corticosteroizi (de exemplu glucocorticoizi):*

Administrarea concomitentă de corticosteroizi necesită precauție, din cauza unui risc crescut de hemoragii și ulcerații gastro-intestinale.

###### *Anticoagulante orale sau heparină :*

Risc considerabil crescut de hemoragie, prin inhibarea funcției plachetare și afectarea mucoasei gastrointestinale. AINS pot mări efectele anticoagulantelor, de exemplu warfarină (vezi pct. 4.4). Nu se recomandă administrarea concomitentă de AINS cu anticoagulante orale sau heparină, administrată în doze geriatrice sau curative (vezi pct. 4.4).

În celelalte situații (de exemplu, utilizarea de doze pentru prevenție) în care este necesară administrarea concomitentă de heparină se impune precauție, din cauza unui risc crescut de hemoragie.

Dacă nu poate fi evitată o astfel de administrare concomitentă, este necesară o atentă monitorizare a INR.

*Trombolitice și antiagregante plachetare:*

Risc crescut de hemoragie, prin inhibarea funcției plachetare și afectarea mucoasei gastro-intestinale.

*Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei:*

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală.

*Diuretice, inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II:*

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcție renală compromisă) administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al receptorilor de angiotensină-II cu un medicament care inhibă ciclooxigenaza, poate produce deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, această administrare concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și se va acorda o atenție deosebită monitorizării funcției renale, atât după inițierea tratamentului, cât și în continuare, periodic (vezi pct. 4.4).

*Alte medicamente antihipertensive (de exemplu beta-blocante):*

În cazul administrării concomitente cu aceste medicamente, poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv al betablocantelor (din cauza inhibării prostaglandinelor cu efect vasodilatator).

*Inhibitori de calcineurină (de exemplu ciclosporină, tacrolimus):*

Nefrotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină poate fi amplificată de AINS prin efecte mediate de prostaglandinele renale. În timpul tratamentului concomitent trebuie monitorizată funcția renală. Se recomandă o atentă monitorizare a funcției renale, în special la vârstnici.

*Deferasirox:*

Administrarea concomitentă de meloxicam cu deferasirox pot crește riscul de reacții adverse gastrointestinale. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a acestor medicamente.

Interacțiuni farmacocinetice: efectul meloxicamului asupra farmacocineticii altor medicamente

*Litiu:*

AINS cresc concentrațiile plasmatiche ale litiului (prin scăderea excreției renale a litiului), ducând la valori toxice ale litemiei. Nu se recomandă administrarea concomitentă de litiu și AINS (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară această administrare concomitentă, litemia trebuie monitorizată cu atenție la inițierea, ajustarea sau întreruperea tratamentului cu meloxicam.

*Metotrexat:*

AINS pot reduce secreția tubulară a metotrexatului, crescând astfel concentrațiile plasmatiche ale metotrexatului. Din această cauză, la pacienți tratați cu doze mari de metotrexat (mai mari de 15 mg pe săptămână) nu se recomandă administrarea concomitentă de AINS (vezi pct. 4.4).

Riscul unei interacțiuni dintre medicamentele din grupul AINS și metotrexat trebuie avut în vedere și la pacienții tratați cu doze mici de metotrexat, în special la cei cu insuficiență renală. Dacă tratamentul concomitent este necesar, trebuie monitorizată hemoleucograma și funcția renală. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a metotrexatului cu AINS în interval de 3 zile, deoarece în acest caz concentrația plasmatică a metotrexatului poate crește, măbind toxicitatea.

Deși proprietățile farmacocinetice ale metotrexatului (15 mg pe săptămână) nu au fost afectate relevant de tratamentul concomitent cu meloxicam, trebuie avut în vedere că toxicitatea hematologică a metotrexatului poate fi amplificată de tratamentul cu AINS (vezi anterior). (vezi pct. 4.8).

#### *Pemetrexed:*

În cazul terapiei concomitente cu meloxicam și pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 45-79 ml/min), administrarea de meloxicam trebuie întreruptă timp de 5 zile înainte, în ziua și 2 zile după administrarea de pemetrexed. Dacă este necesară administrarea concomitentă de meloxicam cu pemetrexed, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, mai ales pentru mielosupresie și reacții adverse gastro-intestinale. Nu este recomandată administrarea concomitentă de meloxicam cu pemetrexed la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 45 ml/min).

La pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei  $\geq 80$  ml/min), administrarea concomitentă de doze de meloxicam 15 mg poate scădea eliminarea pemetrexed și, în consecință, crește apariția evenimentelor adverse induse de pemetrexed. Prin urmare, se recomandă prudență când se administrează doza de meloxicam 15 mg concomitent cu pemetrexed la pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei  $\geq 80$  ml/min).

#### Interacțiuni farmacocinetice: efectul altor medicamente asupra farmacocineticii meloxicamului

##### *Colestiramină:*

Colestiramina accelerează excreția meloxicamului, întrerupând circuitul enterohepatic, astfel că clearance-ul meloxicamului crește cu 50%, iar timpul de înjumătățire plasmatică scade la  $13 \pm 3$  ore. Această interacțiune are semnificație clinică.

Nu au fost înregistrate interacțiuni farmacocinetice relevante la administrarea concomitentă de antiacide, cimetidină și digoxină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Fertilitatea**

Utilizarea de meloxicam, la fel ca orice medicament cu efect de inhibare a ciclo oxigenazei/sintezei de prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu se recomandă femeilor care intenționează să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de meloxicam la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau sunt în curs de investigare pentru infertilitate.

### **Sarcina**

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod nefavorabil sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Date din studiile epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește cu doza și durata administrării. La animale, administrarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor a avut drept rezultat creșterea pierderilor pre- și post-nidare și a mortalității embrio-fetale. În plus, la animalele tratate cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în perioada organogenezei s-a raportat creșterea incidenței diverselor malformații, incluzând malformațiile cardiovasculare.

Pe parcursul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, meloxicam nu trebuie utilizat, decât dacă este absolut necesar. Dacă se administrează meloxicam unei femei care intenționează să rămână gravidă, sau pe parcursul trimestrului întâi sau al doilea de sarcină, se va utiliza cea mai mică doză și pe parcursul celui mai scut interval de timp.

Pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune

\*fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua la insuficiență renală cu oligo-hidramnios;

\*mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, determinând încetinirea sau prelungirea travaliului.

În consecință, meloxicam este contraindicat în timpul trimestrului al treilea de sarcină.

### **Alăptarea**

Deși nu sunt date specifice referitoare la meloxicam, se știe că AINS se excretă în laptele matern. De aceea, administrarea la femeile care alăptează nu este recomandată.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii specifice privind efectele tratamentului cu meloxicam asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza profilului farmacodinamic și reacțiilor adverse raportate, Meloxicam Vim Spectrum nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, se recomandă ca pacienții cu tulburări de vedere sau somnolență, inclusiv vedere încețoșată, amețeli, vertij sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central trebuie să evite astfel de activități.

### **4.8 Reacții adverse**

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt de tip gastro-intestinal. Se pot produce ulcere peptice, perforații sau hemoragii gastro-intestinale, uneori cu potențial letal, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatite ulcerative, exacerbări ale colitelor și ale bolii Crohn (vezi pct.4.4). Mai puțin frecvent, s-a observat gastrită.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS): sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct 4.4).

Frecvențele menționate mai jos se bazează pe reacțiile adverse raportate în 27 de studii clinice, în care durata tratamentului a fost de cel puțin 14 zile. Datele provin din studii clinice efectuate la 15197 pacienți care au fost tratați cu doze de meloxicam de 7,5 sau 15 mg, sub formă de comprimate sau capsule, administrate oral zilnic, pe o perioadă de până la un an.

Sunt incluse reacțiile adverse care ar putea fi asociate cu administrarea de meloxicam și care au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### ***b) Tabelul reacțiilor adverse***

#### Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:	anemie
Rare:	modificări ale numărului celulelor sanguine (incluzând modificări ale formulei leucocitare), leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	agranulocitoză (vezi pct. c)



#### Tulburări ale sistemul imunitar

Mai puțin frecvente: reacții alergice, altele decât reacțiile anafilactoide sau anafilactice  
Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactoide, reacții anafilactice

#### Tulburări psihice

Rare: tulburări ale dispoziției, coșmaruri  
Cu frecvență necunoscută: confuzie, dezorientare

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee  
Mai puțin frecvente: amețeli, somnolență

#### Tulburări oculare

Rare: tulburări de vedere, incluzând vedere încețoșată, conjunctivită

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij  
Rare: tinnitus

#### Tulburări cardiace

Rare: palpitații  
A fost raportată insuficiență cardiacă, asociată tratamentului cu AINS.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.4), eritem facial

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: declanșarea de crize de astm bronșic la persoane cu alergie la acid acetilsalicilic sau la alte AINS

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: tulburări gastro-intestinale, de exemplu dispepsie, greață, vărsături, dureri abdominale, constipație, flatulență, diaree  
Mai puțin frecvente: hemoragie gastro-intestinală ocultă sau manifestă, stomatită, gastrită, eructații  
Rare: colită, ulcer gastro-duodenal, esofagită  
Foarte rare: perforații gastro-intestinale  
Hemoragiile gastro-intestinale, ulcerile sau perforațiile pot fi severe uneori și au potențial letal, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: modificări ale parametrilor funcției hepatice (cum sunt creșterea valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinei)  
Foarte rare: hepatită

#### Afecțiunii cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: angioedem, prurit, erupții cutanate tranzitorii  
Rare: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, urticarie  
Foarte rare: dermatită de tip bulos, eritem polimorf  
Cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilizare

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: retenție hidro-salină, hiperkaliemie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5), modificări ale parametrilor funcției renale (creșteri ale creatininemiei și/sau ale concentrației serice ale ureei)  
Foarte rare: insuficiență renală acută, în special la pacienți cu factori de risc (vezi

pact. 4.4)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: edem, inclusiv edem la nivelul extremităților

***c) Informații care caracterizează reacțiile adverse raportate individual severe și/sau frecvente***

La pacienți tratați cu meloxicam sau cu alte medicamente cu potențial mielotoxic, au fost raportate foarte rar cazuri de agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

***d) Reacții adverse care nu au fost încă observate în relație cu medicamentul, dar care sunt în general acceptate ca fiind atribuite altor substanțe din aceeași clasă***

A fost raportată afecțiune renală organică, având ca rezultat o posibilă insuficiență renală acută: au fost raportate foarte rare cazuri de nefrită interstițială, necroză tubulară acută, sindrom nefrotic și necroză papilară (vezi pct. 4.4).

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele în caz de supradozaj acut cu AINS sunt în general limitate la letargie, somnolență, greață, vărsături și durere epigastrică, care sunt în general reversibile după terapie de susținere. Se pot produce hemoragii gastro-intestinale. Intoxicația gravă poate produce hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, disfuncție hepatică, deprimare respiratorie, comă, convulsii, colaps cardiovascular și stop cardiac. Au fost raportate reacții anafilactoide după un supradozaj, dar au fost raportate și în caz de administrare de AINS în doze terapeutice. În caz de supradozaj cu AINS, se instituie terapie simptomatică și de susținere a pacienților. Un studiu clinic a arătat că eliminarea meloxicamului este accelerată de administrarea de trei ori pe zi a unei doze orale de 4 g colestiramină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, oxicami, codul ATC: M01AC06.

Meloxicamul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), din clasa acizilor enolici (familia oxicamilor), cu proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice.

Meloxicamul a demonstrat o importantă activitate antiinflamatoare în toate modelele standard de inflamație. Similar altor AINS, mecanismul său precis de acțiune rămâne necunoscut. Cu toate acestea, există cel puțin un mod de acțiune comun cu toate AINS (inclusiv meloxicam): inhibarea biosintezei prostaglandinelor, mediatori cunoscuți ai inflamației.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Meloxicamul este bine absorbit din tractul gastro-intestinal, ceea ce se reflectă printr-o foarte bună biodisponibilitate absolute, de circa 90%, după administrare orală. S-a evidențiat că cele trei forme cu administrare orală, comprimatele, suspensia orală și capsulele sunt bioechivalente.

După administrarea unei doze unice de meloxicam, valorile mediane ale concentrațiilor plasmatice maxime au fost atinse în decurs de 2 ore pentru suspensia orală și în decurs de 5-6 ore pentru formele solide cu administrare orală (capsule și comprimate).

În cazul administrării de doze repetate, starea de echilibru a fost atinsă în 3 până la 5 zile.

Administrarea zilnică în doză unică duce la o medie a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului cu fluctuații relativ mici între concentrațiile maxime și cele minime (concentrațiile atinse înainte de administrarea dozei următoare), variind între 0,4 – 1,0 µg/ml pentru doza de 7,5 mg, respectiv între 0,8 – 2,0 µg/ml pentru doza de 15 mg ( $C_{min}$ , respectiv  $C_{max}$  la starea de echilibru).

Absorbția meloxicamului după administrare orală nu este modificată în cazul utilizării concomitente de alimente sau după utilizarea de antiacide anorganice.

### Distribuție

Meloxicamul este legat în proporție foarte mare de proteinele plasmatice, în special de albumină (99%).

Meloxicamul trece în lichidul sinovial, atingând concentrații cu valori aproximativ jumătate din cele plasmatice.

Volumul de distribuție plasmatică este mic, de exemplu aproximativ 11 l după administrare i.m sau i.v. și arată o variație întreindividuală cuprinsă între 7 – 20%. Volumul de distribuție după administrarea de doze repetate de meloxicam, administrate oral (7,5 mg și 15 mg) este de aproximativ 16 l, cu coeficienți de variație variind între 11- 32%.

### Metabolizare

Meloxicamul prezintă o metabolizare hepatică extensivă. În urină au fost identificați patru metaboliți diferiți, care sunt toți inactivi din punct de vedere farmacodinamic. Principalul metabolit, 5'-carboximeloxicam (60% din doză), se formează prin oxidarea unui metabolit intermediar 5'-hidroximetilmeloxicam, care este excretat, de asemenea, într-o proporție mai mică (9% din doză).

Studiile *in vitro* arată că CYP2C9 joacă un rol important în această cale metabolică, cu o contribuție minoră din partea izoenzimei CYP3A4. Activitatea peroxidazică a pacientului este probabil responsabilă pentru alți doi metaboliți, care reprezintă 16%, respectiv 4 % din doza administrată.

### Eliminare

Meloxicamul este excretat predominant sub formă de metaboliți, care se elimină în proporții egale prin urină și materiile fecale. Mai puțin de 5% din doza zilnică se elimină nemodificată prin materiile fecale, în timp ce prin urină se excretă numai urme ale compusului inițial.

Media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 13 și 25 ore după administrare orală, i.m. și i.v..

Valorile medii ale clearance-ului plasmatic total sunt între 7 – 12 ml/min după administrare orală, intravenoasă sau rectală.

### Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea orală sau intramusculară, s-a dovedit ca meloxicamul are proprietăți farmacocinetice liniare, la doze terapeutice cuprinse între 7,5 mg până la 15 mg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică/renală:*

Proprietățile farmacocinetice ale meloxicamului nu sunt influențate în mod substanțial nici de insuficiența hepatică, nici de insuficiența renală ușoară până la moderată. Subiecții cu insuficiență renală moderată prezintă un clearance total al medicamentului semnificativ mai mare. La pacienții cu insuficiență renală în fază terminală s-a observat că legarea de proteinele plasmatice este redusă. În caz de insuficiență renală în fază terminală, creșterea volumului de distribuție poate determina concentrații plasmatice mai mari de meloxicam liber și doza zilnică nu trebuie să depășească 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

#### *Pacienți vârstnici:*

Pacienții vârstnici bărbați au prezentat valori similare ale parametrilor farmacologici, comparativ cu cele ale pacienților tineri de sex masculin. Pacientele vârstnice au prezentat valori mai mari ale ASC de eliminare și ale timpilor de înjumătățire plasmatică, comparativ cu cele ale pacienților tineri de ambele sexe.

Valoarea medie a clearance-ului plasmatic la starea de echilibru la pacienții vârstnici a fost ușor mai mica decât cea raportată la pacienții mai tineri.

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

S-a demonstrat că profilul toxicologic al meloxicamului în studii preclinice este identic cu cel al AINS: ulcere și eroziuni gastro-intestinale, necroză papilară renală la doze mari, la administrare pe termen lung la două specii de animale.

Studii asupra funcției de reproducere la șobolan au demonstrat o scădere a ovulației, inhibarea implantării și efecte embriotoxice (creșterea resorbției) la doze maternotoxice de 1 mg/kg sau mai mari. Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure nu au relevat teratogenitate la doze administrate oral de până la 4 mg/kg la șobolan și 80 mg/kg la iepure.

Dozele care au produs afectări depășeau dozele clinice (7,5 – 15 mg) de 10 până la 5 ori, pentru doze exprimate în mg/kg (persoană cu o greutate de 75 kg). Au fost descrise efecte fetotoxice la sfârșitul gestației, efecte comune tuturor inhibitorilor sintezei de prostaglandine. Meloxicamul nu a prezentat acțiune mutagenă, nici *in vitro*, nici *in vivo*.

Studii asupra carcinogenității la șobolan și șoarece nu au evidențiat potențial carcinogen la doze cu mult mai mari decât cele utilizate clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu de tip A  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VIM SPECTRUM S.R.L.,  
547367 Corunca, nr.409,  
Județul Mureș, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12646/2019/01  
12647/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019