

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meloxicam LPH 7,5 mg comprimate

Meloxicam LPH 15 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meloxicam LPH 7,5 mg, comprimate

Fiecare comprimat conține meloxicam 7,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 125,70 mg

Meloxicam LPH 15 mg, comprimate

Fiecare comprimat conține meloxicam 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 118,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Meloxicam LPH 7,5 mg, comprimate

Comprimate neacoperite de culoare gălbuie, în formă de discuri, plate, cu aspect uniform, cu margini intacte, inscripționate pe una din fețe cu „M” și „7,5”, separate de o linie mediană, având diametrul 9 mm.

Meloxicam LPH 15 mg, comprimate

Comprimate neacoperite de culoare gălbuie, în formă de discuri, plate, cu aspect uniform, cu margini intacte, inscripționate pe una din fețe cu „M” și „15”, separate de o linie mediană, având diametrul 9 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Meloxicam LPH este indicat la adolescenți cu vârsta peste 16 ani, adulți și vârstnici pentru:

- tratamentul simptomatic de scurtă durată al exacerbărilor din boala artrozică;
- tratamentul simptomatic de lungă durată al poliartritei reumatoide sau spondilitei anchilozante.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică totală trebuie administrată în doză unică, cu cantitate suficientă de apă în timpul meselor. Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4). Doza necesară fiecărui pacient pentru ameliorarea simptomelor și răspunsul terapeutic trebuie să fie reevaluat periodic, în special la pacienții cu boala artrozică.

Exacerbările bolii artrozice: doza zilnică este de 7,5 mg meloxicam în doză unică. În funcție de răspunsul terapeutic, doza se poate crește până la 15 mg meloxicam pe zi.

În poliartrita reumatoidă și spondiloza anchilozantă: 15 mg meloxicam pe zi.
În funcție de răspunsul la tratament, doza poate fi redusă la 7,5 mg/zi.

Nu trebuie depășită doza zilnică de 15 mg.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți în vârstă și pacienți cu risc crescut de reacții adverse (vezi pct 5.2)

La pacienții vârstnici doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată al poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante este de 7,5 mg zilnic.

Pacienții cu risc crescut de reacții adverse trebuie să inițieze tratamentul cu doza de 7,5 mg zilnic (vezi cap. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 5.2)

La pacienții dializați, cu insuficiență renală severă, doza zilnică nu trebuie să depășească 7,5 mg. Pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare de 25 ml/min) nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență renală severă care nu sunt dializați vezi pct. 4.3).

Insuficiența hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară o scădere a dozei (pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă vezi pct 4.3)

Copii și adolescenți

Meloxicam LPH nu trebuie folosit la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Meloxicam LPH este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau hipersensibilitate la substanțe cu efect similar (de exemplu AINS, acid acetilsalicilic). Meloxicam LPH nu trebuie administrat pacienților care, în urma administrării de AINS sau acid acetilsalicilic, au prezentat simptome de astm bronșic, polipi nazali, edem angioneurotic sau urticarie;
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală, asociate cu utilizarea de AINS;
- Ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer peptic recurent sau hemoragie (două sau mai multe episoade distincte de ulcerație sau hemoragie dovedite);
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă, fără dializă;
- Hemoragie gastro-intestinală, antecedente de hemoragie cerebrovasculară sau alte afecțiuni hemoragice;
- Insuficiență cardiacă severă;
- Trimestrul al III-lea de sarcină (vezi pct 4.6);

- Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită în cazul efectului terapeutic insuficient, și nici nu trebuie adăugat alt AINS, pentru că acesta poate crește toxicitatea, în timp ce avantajul terapeutic nu a fost dovedit. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a meloxicamului cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2.

Meloxicam LPH nu se folosește ca tratament la pacienții care necesită ameliorarea durerii acute.

În absența unei ameliorări după câteva zile de tratament, beneficiul clinic trebuie reevaluat.

Orice antecedente de esofagită, gastrită și/sau ulcer peptic trebuie evaluate și tratate complet înainte începerii tratamentului cu Meloxicam LPH. Pacienții cu acest tip de antecedente și care sunt tratați cu meloxicam trebuie supravegheați cu atenție sporită pentru a preveni recurența unor noi episoade.

Efecte gastro-intestinale

Hemoragia gastro-intestinală, ulcerația sau perforația, care pot fi letale, au fost raportate pentru toate AINS, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome premergătoare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

La pacienții cu antecedente de ulcer, în special ulcer complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici, riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulcerație sau perforație crește odată cu creșterea dozelor de AINS. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză posibilă. La acești pacienți, ca și la cei care necesită administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic în doză mică, sau alte asemenea medicamente cu risc gastro-intestinal (vezi pct. 4.5), trebuie luat în considerare tratamentul asociat cu protectoare ale mucoasei gastro-intestinale (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special cei vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie gastro-intestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții care sunt tratați concomitent cu medicamente care ar putea crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum sunt: heparina, anticoagulante precum warfarina, sau alte antiinflamatoare nesteroidiene, incluzând acidul acetilsalicilic administrat în doze anti-inflamatoare (≥ 1 g pentru o doză sau ≥ 3 g pentru doza zilnică)(vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt când apare hemoragia sau ulcerația gastro-intestinală.

AINS se administrează cu prudență la pacienții cu antecedente cu boli gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), acestea putând fi exacerbate (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 s-a raportat apariția retenției lichidiene și edeme la tratamentul cu AINS.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale la pacienții cu risc la înaintea tratamentului și în special în timpul perioadei de început a tratamentului cu meloxicam.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS inclusiv meloxicam (în special în doze mari și pe perioade lungi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție 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

La utilizarea de meloxicam s-au raportat reacții cutanate care pot pune viața în pericol, de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET).

Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și atent monitorizați pentru apariția reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SJS și NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament.

La apariția semnelor sau simptomelor de SJS și NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor) tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt.

Cele mai bune rezultate în gestionarea SJS și NET sunt date de diagnosticul precoce și întreruperea imediată a oricărui tratament suspectat. Prognosticul este cu atât mai bun cu cât oprirea tratamentului este mai precoce.

Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau NET în cursul tratamentului cu meloxicam, meloxicam nu trebuie să mai fie administrat niciodată aceluia pacient.

Parametrii funcției renale și hepatice

Similar altor AINS, s-au raportat creșteri ocazionale ale valorilor serice ale transaminazelor, bilirubinei sau a altor parametri ai funcției hepatice, precum și ale creatininei și ureei plasmatice și alte modificări ale analizelor de laborator. În majoritatea cazurilor modificările s-au dovedit minore și tranzitorii. Dacă aceste anomalii se dovedesc semnificative sau persistente, trebuie oprită administrarea Meloxicam LPH și efectuate investigațiile corespunzătoare.

Insuficiența renală funcțională

Prin inhibarea efectului vasodilatator al prostaglandinelor renale, AINS pot induce o insuficiență renală funcțională prin reducerea filtrării glomerulare. Acest eveniment advers este proporțional cu doza. La începutul tratamentului sau după creșterea dozei, se recomandă monitorizarea atentă a diurezei și funcției renale la pacienții care au următorii factori de risc:

- vârstnici;
- tratament concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie, antagoniști ai angiotensinei-II, sartani sau diuretice (vezi pct. 4.5);
- hipovolemie (indiferent de cauză);
- insuficiență cardiacă congestivă;
- insuficiență renală;
- sindrom nefrotic;
- nefropatie lupică;
- disfuncție hepatică severă (albumina serică <25 g/l sau scorul Child-Pugh ≥ 10).

În cazuri rare AINS pot determina nefrită interstițială, glomerulonefrită, necroză medulară renală sau sindrom nefrotic.

În cazul pacienților în stadiu final de insuficiență renală supuși hemodializei dozele de meloxicam nu trebuie să fie mai mari de 7,5 mg. Nu sunt necesare reducerea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată (de exemplu la pacienții care au clearance-ul creatininei mai mare de 25 ml/min).

Retenția de sodiu, potasiu și apă

În timpul tratamentului cu AINS poate să apară inducerea retenției de sodiu, potasiu și apă și poate să fie interferate efectele natriuretice ale diureticelor. Mai mult se poate observa o scădere a efectului antihipertensiv (vezi pct 4.5). Consecutiv la pacienții susceptibili pot fi precipitate sau exacerbate edemul,

insuficiența cardiacă sau hipertensiunea. De aceea este necesară monitorizarea clinică la pacienții cu risc (vezi pct 4.2 și 4.3).

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia poate fi favorizată de prezența diabetului zaharat sau a unor tratamente concomitente care sunt cunoscute pentru creșterea kaliemiei (vezi pct. 4.5). În astfel de situații, valorile potasiului trebuie monitorizate periodic.

Alte atenționări și precauții

Reacțiile adverse sunt deseori mai greu tolerate de vârstnici, persoane tarate sau slăbite, și care din această cauză necesită monitorizare atentă. Similar altor AINS, este necesară prudență deosebită la vârstnici, la care funcția renală, hepatică sau cardiacă sunt adesea compromise. Vârstnicii au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragia gastro-intestinală și perforația, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Meloxicamul, similar altor AINS, poate masca simptomele unei eventuale infecții.

Utilizarea meloxicamului, ca și a altor medicamente care inhibă ciclooxigenaza sau sinteza prostaglandinelor, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care doresc să rămână gravide. La femeile cu dificultăți de concepție, sau care sunt evaluate pentru fertilitate, tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest tratament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile de interacțiune medicamentoasă au fost efectuate numai la adulți

Interacțiuni farmacodinamice:

Alte AINS, inclusiv salicilați (acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi):

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu alte AINS, incluzând acidul acetilsalicilic administrat în doze inflamatorii (≥ 1 g ca doză unică sau ≥ 3 g ca doză zilnică totală) (vezi pct.4.4).

Corticosteroizi:

Administrarea concomitentă de corticosteroizi necesită precauție datorită riscului crescut de hemoragie sau ulcer gastro-intestinal.

Anticoagulante orale sau heparină administrată în geriatrie sau la doze terapeutice :

Cresc riscul de hemoragie, prin inhibarea funcției plachetare și lezarea mucoasei gastro-duodenale. AINS pot accentua efectul anti-coagulantelor, cum ar fi warfarina (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a AINS și anticoagulantelor orale sau heparinei nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asocieră nu poate fi evitată, este necesară monitorizarea atentă a INR.

Trombolitice și antiagregante plachetare:

Cresc riscul hemoragiei, prin inhibarea funcției plachetare și lezarea mucoasei gastro-duodenale.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Diuretice, inhibitori ai ECA, și antagoniști de angiotensină-II :

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA sau antagonist de angiotensină-II și a inhibitorilor ciclooxigenazei poate duce la deteriorare suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilitatea instalării insuficienței renale acute, care de regulă este reversibilă. De aceea, asocieră trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și funcția renală monitorizată după inițierea tratamentului concomitent, și ulterior în mod periodic (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente antihipertensive (de exemplu beta-blocante):

Similar altor substanțe menționate anterior, efectul antihipertensiv al beta-blocantelor poate fi diminuat (datorită inhibării prostaglandinelor cu efect vasodilatator).

Inhibitori ai calcineurinei (ciclosporină, tacrolimus):

Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi crescută de AINS prin acțiune renală mediată de prostaglandinele renale. Funcția renală trebuie evaluată în timpul tratamentului concomitent. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale, în special la vârstnici.

Dispozitive intrauterine:

A fost raportată scăderea eficacității dispozitivelor intrauterine la administrarea AINS, dar acest lucru trebuie confirmat.

Interacțiuni farmacocinetice (Efectul meloxicamului asupra farmacocineticii altor medicamente):

Litiu:

Au fost raportate creșteri ale concentrațiilor sanguine ale litiului la administrarea de AINS (prin reducerea excreției renale a litiului), acesta putând atinge concentrații plasmatiche toxice. Nu se recomandă tratamentul concomitent cu litiu și AINS (vezi pct. 4.4). Dacă această asocieră este necesară, concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată atent la începutul și în timpul scăderii progresive până la întreruperea tratamentului cu meloxicam.

Metotrexat:

AINS pot reduce secreția tubulară a metotrexatului, crescând concentrația plasmatică a acestuia. Din această cauză, la pacienții tratați cu doze mari de metotrexat (mai mult de 15 mg/săptămână), nu este recomandat tratamentul concomitent cu AINS (vezi pct. 4.4).

Riscul interacțiunii dintre AINS și metotrexat trebuie luat în considerare și la pacienții tratați cu doze mici de metotrexat, în special la cei cu funcție renală alterată.

Dacă este necesar tratamentul concomitent, trebuie monitorizate hemoleucograma și funcția renală. Trebuie luate măsuri de precauție suplimentară în cazul în care atât AINS cât și metotrexatul sunt administrate în interval de 3 zile, deoarece poate crește concentrația plasmatică a metotrexatului, care poate determina toxicitate crescută.

Deși farmacocinetica metotrexatului (15 mg/săptămână) nu a fost afectată în mod relevant de tratamentul concomitent cu meloxicam, trebuie avut în vedere faptul că toxicitatea hematologică a metotrexatului poate fi crescută de tratamentul cu AINS (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice (efectele altor medicamente asupra farmacocineticii meloxicamului):

Colestiramină:

Colestiramina accelerează eliminarea meloxicamului prin întreruperea circuitului enterohepatic, astfel încât clearance-ul meloxicamului crește cu 50% și timpul de înjumătățire scade la 13 ± 3 ore. Această interacțiune este semnificativă clinic.

Nu au fost detectate interacțiuni farmacocinetice medicamentoase semnificative clinic, atunci când se administrează concomitent antiacide, cimetidină sau digoxină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența în mod negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Date din studii epidemiologice sugerează un risc crescut al întreruperii de sarcină (avort spontan) și al malformațiilor cardiace și gastroschizisului după utilizarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut al malformațiilor cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Creșterea riscului este direct proporțională cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor a determinat o creștere a avortului spontan pre- și

post-implantare și creșterea mortalității embrio-fetale. În plus, a fost raportată creșterea incidenței diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză.

În timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, meloxicamul nu trebuie administrat decât atunci când este absolut necesar. Dacă meloxicamul este administrat unei femei care încearcă să rămână gravidă, sau în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie minimă și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

Toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor administrați în timpul trimestrului al treilea de sarcină pot expune

- fătul la:
 - toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară)
 - disfuncție renală care poate progresa spre insuficiență renală cu oligo-hidroamnios;
- la sfârșitul perioadei de sarcină, pot expune mama și nou-născutul la:
 - posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apare chiar și la doze foarte mici
 - inhibarea contracțiilor uterine determinând naștere întârziată sau prelungită

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

Alăptarea

AINS se excretă în laptele matern. Ca măsură de precauție, administrarea trebuie evitată la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există studii specifice privind efectul meloxicamului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pe baza profilului farmacodinamic și a reacțiilor adverse raportate, meloxicamul probabil nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra acestor capacități. Cu toate acestea, dacă apar tulburări vizuale sau somnolență, amețeală sau alte tulburări ale sistemului nervos central, se recomandă evitarea conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

a) Descriere generală

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea unor AINS (în special în doze mari și tratament de lungă durată) poate fi asociată cu o mică creștere a riscului de evenimente trombotice (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral – vezi pct. 4.4).

Asociat tratamentului cu AINS, au fost raportate edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastro-intestinală. Pot să apară, în special la vârstnici ulcerul peptic, perforația sau hemoragia gastro-intestinală, uneori letală (vezi pct. 4.4). După administrare s-au raportat: greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemă, stomatită ulcerativă, exacerbări ale colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4).

Mai puțin frecvent s-a observat gastrita.

Frecvența reacțiilor raportate dată mai jos se bazează pe incidența evenimentelor adverse raportate în 27 studii clinice cu durata tratamentului de cel puțin 14 zile. Informația se bazează pe studii clinice efectuate la 15197 pacienți care au fost tratați cu doze orale zilnice de 7,5 sau 15 mg meloxicam sub formă de comprimate sau capsule pe o perioadă de până la 12 luni. Au fost incluse reacțiile adverse evidențiate ca urmare a raportărilor după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, conform convenției:

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).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie

Rare: modificări ale hemoleucogramei: leucopenie, trombocitopenie.

Foarte rare: agranulocitoză. Au fost raportate cazuri foarte rare de agranulocitoză la pacienții tratați cu meloxicam și alte medicamente cu potențial mielotoxic (vezi pct 4.5).

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: Reacții alergice altele decât cele de tip anafilactic/anafilactoid.

Cu frecvență necunoscută: Reacții de tip anafilactic/anafilactoid

Tulburări psihice

Rare: Modificări ale dispoziției, coșmaruri

Cu frecvență necunoscută: stări confuzionale, dezorientare.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: amețeală, somnolență

Tulburări oculare

Rare: tulburări vizuale, inclusiv vedere încețoșată; conjunctivită;

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij

Rare: tinitus.

Tulburări cardiace

Rare: palpitații;

S-a raportat apariția insuficienței cardiace în cazul tratamentului cu AINS.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Creșteri ale tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4), eritem facial.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: exacerbări ale astmului bronșic au fost observate la unii pacienți alergici la acid acetilsalicilic sau la alte AINS.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: dispepsie, greață, vărsături, dureri abdominale, constipație, flatulență, diaree

Mai puțin frecvente: hemoragie gastro-intestinală (inclusiv hemoragie oculară), stomatită, gastrită, eructații

Rare: colită, ulcer gastroduodenal, esofagită

Foarte rare: perforație gastrointestinală

Ulcerația, perforația sau hemoragia gastro-intestinală pot fi severe și cu potențial fatal, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: tulburări tranzitorii ale valorilor testelor funcției hepatice (de exemplu creșterea transaminazelor sau bilirubinei).

Foarte rare: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: angioedem, prurit, erupții cutanate.

Rare: urticarie. S-au raportat, de asemenea, reacții adverse cutanate severe (RACS) de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct.4.4).

Foarte rare: dermatită buloasă, eritem polimorf.

Cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilitate.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: retenție de sodiu și apă, hiperkaliemie (vezi pct. 4.4 și 4.5), alterarea funcției renale (creșterea creatininei și/sau ureei plasmatice)

Foarte rare: insuficiența renală acută în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct 4.4.)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: edem, inclusiv edeme ale membrelor inferioare.

Informații cu privire la reacțiile adverse grave individuale și/sau frecvente

Au fost raportate cazuri foarte rare de agranulocitoză la pacienți tratați cu meloxicam și alte medicamente cu potențial mielotoxic (vezi pct. 4.5).

Reacții adverse care nu au fost observate încă la administrarea medicamentului, dar care sunt acceptate în mod general ca reacții atribuibile altor medicamente din această clasă.

S-au raportat leziuni organice renale, determinând probabil insuficiența renală acută: cazuri foarte rare 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. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului acut cu AINS sunt de obicei limitate la: somnolență, amețeală, greață, vărsături și durere epigastrică, care în general sunt reversibile cu terapie de susținere. Pot apare hemoragii gastro-intestinale.

În cazuri severe pot să apară hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, disfuncție hepatică, deprimare respiratorie, comă, convulsii, colaps cardiovascular și stop cardiac. Au fost raportate reacții de tip anafilactoid la ingestia de doze terapeutice de AINS, dar pot apare și ca urmare a unui supradozaj. În urma unui supradozaj de AINS, pacienților li se administrează tratament simptomatic și de susținere. Într-un studiu clinic s-a demonstrat eliminarea accelerată a meloxicamului prin administrarea orală a 4 g colestiramină de trei ori pe zi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: antiinflamatorii și antireumatice, nesteroidiene, oxicami, codul ATC: M01AC06. Meloxicamul este un antiinflamator nesteroidian (AINS) din grupul oxicamilor, cu proprietăți antiinflamatorii, analgezice și antipiretice.

Proprietățile antiinflamatorii ale meloxicamului au fost demonstrate pe modelele clasice ale inflamației. Similar altor AINS, nu este cunoscut mecanismul exact de acțiune. Cu toate acestea, există cel puțin un mecanism de acțiune comun cu alte AINS (inclusiv meloxicam): inhibarea sintezei de prostaglandine, care sunt mediatori cunoscuți ai inflamației.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Meloxicamul este bine absorbit din tractul gastro-intestinal, fapt care este reflectat printr-o biodisponibilitate absolută mare, de 89% - în urma administrării orale (capsule). Comprimatele, suspensia orală și capsulele s-au dovedit bioechivalente.

În urma administrării unei doze unice, concentrația plasmatică maximă este obținută în decurs de 2 ore în cazul suspensiei și în decurs de 5-6 ore în cazul formelor orale solide (capsule și comprimate).

După administrări repetate, starea de echilibru a fost atinsă în 3-5 zile. Administrarea de doze zilnice unice duce la concentrații plasmatică cu fluctuații relativ mici între valorile maxime și minime (C_{min} și C_{max} la starea de echilibru) în intervalul 0,4-1,0 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 7,5 mg și 0,8 – 2,0 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 15 mg. Concentrațiile plasmatică maxime ale meloxicamului la starea de echilibru se obțin în decurs de 5-6 ore pentru comprimate, capsule, respectiv suspensie orală. Absorbția meloxicamului în urma administrării orale nu este afectată de ingestia concomitentă a alimentelor.

Distribuție

Meloxicamul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, în special de albumine (99%). Meloxicamul pătrunde în lichidul sinovial unde se ating concentrații de aproximativ jumătate din cele plasmatică.

Volumul de distribuție este mic, în medie de 11 litri. Variațiile interindividuale sunt de ordinul a 30-40%.

Metabolizare

Meloxicamul este metabolizat în ficat. S-au identificat în urină patru metaboliți inactivi farmacodinamic. Metabolitul major, 5'-carboximeloxicam (60% din doză), se formează prin oxidarea metabolitului intermediar 5'-hidroximetilmeloxicam, care este excretat, dar într-o proporție mai mică (9% din doză). Studiile *in vitro* sugerează că CYP 2C9, și într-o anumită măsură izoenzima CYP 3A4 joacă un rol important în aceste căi metabolice. Acțiunea peroxidazei este probabil responsabilă pentru formarea celorlalți doi metaboliți, care reprezintă 16%, respectiv 4% din doza administrată.

Eliminare

Meloxicamul este eliminat predominant sub formă de metaboliți și în proporție egală prin urină și materii fecale. Mai puțin de 5% din doză este excretat nemodificat prin materiile fecale, iar în urină sunt prezente doar urme ale substanței inițiale. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 20 ore. Clearance-ul plasmatic total este în medie de 8 ml/min.

Liniaritate/non-liniaritate

Meloxicamul are o farmacocinetică liniară în intervalul de doze terapeutice de la 7,5 mg la 15 mg administrate oral sau intramuscular.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/renală:

Nici insuficiența hepatică, nici insuficiența renală ușoară sau moderată nu au efecte semnificative asupra farmacocineticii meloxicamului. În insuficiența renală terminală, creșterea volumului de distribuție poate crește concentrația meloxicamului și nu trebuie depășită o doză zilnică de 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

Vârstnici:

Clearance-ul plasmatic mediu la starea de echilibru la vârstnici a fost puțin mai mic față de cel al persoanelor mai tinere.

5.3 Date preclinice de siguranță

În urma studiilor preclinice, profilul toxicologic al meloxicamului a fost similar cu cel al altor AINS: ulcere și eroziuni gastro-intestinale, necroză renală papilară la doze mari, în administrare cronică, la două specii animale.

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere în urma administrării orale la șobolani au arătat scăderea numărului ovulațiilor, inhibarea implantării și efecte embriotoxice (creșterea resorbțiilor) la doze maternotoxice de 1 mg/kg și mai mari. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure nu au arătat teratogenitate până la doze orale de 4 mg/kg la șobolan și 80 mg/kg la iepure.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost mai mari decât dozele clinice (7,5 – 15 mg) cu un factor de 10 până la 5 exprimat în mg/kg (la o persoană de 75 kg). S-au observat efecte toxice fetale la sfârșitul gestației, care sunt cunoscute în cazul tuturor inhibitorilor sintezei prostaglandinelor. Nu a fost găsit nici o dovadă a vreunui efect mutagen, in vitro sau in vivo. Nu a fost pus în evidență nici un risc carcinogen la șobolan sau șoarece la doze mult mai mari decât cele utilizate clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Talc
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7189/2014/01-02-03
7190/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2015