

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Movalis 7,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține meloxicam 7,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat, echivalent cu până la 22,3 mg lactoză anhidră.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare galben deschis, cu sigla companiei pe o față și cu codul 59D/59D pe cealaltă față.

Fiecare comprimat prezintă o linie mediană care are 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

- Tratamentul simptomatic pe termen scurt al exacerbărilor osteoartrozei
- Tratamentul simptomatic pe termen lung al poliartritei reumatoide sau al spondilitei anchilozante
- Movalis comprimate sunt indicate la adulți și copii cu vârsta de peste 16 ani

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică totală trebuie luată într-o singură priză. 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). Răspunsul terapeutic și ameliorarea simptomatică a afecțiunii pacientului trebuie reevaluate periodic, în special la pacienții cu boală artrozică dureroasă/artroză.

- Exacerbarea bolii artrozice: 7,5 mg pe zi (un comprimat de 7,5 mg).
La nevoie, în lipsa ameliorării simptomelor, doza poate fi mărită la 15 mg pe zi (două comprimate de 7,5 mg).
- Poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă: 15 mg pe zi (două comprimate de 7,5 mg) (vezi de asemenea pct. „Grupuri speciale de pacienți”, prezentate mai jos).
În funcție de răspunsul terapeutic, doza poate fi redusă la 7,5 mg pe zi (un comprimat de 7,5 mg).

NU DEPĂȘIȚI DOZA DE 15 MG PE ZI.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 5.2)

Doza recomandată pentru tratamentul pe termen lung al artritei reumatoide și al spondilitei anchilozante la vârstnici este de 7,5 mg pe zi (vezi de asemenea pct. 4.2 "Pacienți cu risc crescut de reacții adverse" și pct. 4.4)

Pacienți cu risc crescut de reacție adversă (vezi pct. 4.4)

La pacienții cu risc crescut de reacții adverse, de ex. boală gastro-intestinală în antecedente sau la pacienții care prezintă factori de risc pentru boala cardiovasculară, tratamentul trebuie început cu o doză de 7,5 mg pe zi.

Insuficiență renală (vezi pct. 5.2)

Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă netratați prin dializă (vezi pct. 4.3)

La pacienții dializați cu insuficiență renală severă în stadiul terminal, 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 pacienții cu un clearance al creatininei mai mare de 25 ml/min).

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

Movalis 7,5 mg comprimate este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Acest medicament este disponibil și în alte concentrații, care pot fi mai indicate.

Mod de administrare

Administrare orală.

Movalis 7,5 mg comprimate va fi administrat cu apă sau alt lichid, în timpul meselor.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat în următoarele situații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6 "Fertilitatea, sarcina și alăptarea");
- copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani;
- hipersensibilitate la substanțe cu acțiune similară, de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic. Meloxicamul nu trebuie administrat pacienților 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, datorită unui tratament anterior cu AINS;
- ulcer peptic activ sau recent/perforat (evidențierea sau diagnosticarea a două sau mai multe episoade distincte de ulcerăție sau hemoragie);
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă la pacienți netratați prin dializă;
- hemoragii gastro-intestinale, antecedente de hemoragii recente 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 controlării 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, în timp ce nu a fost dovedit avantajul terapeutic. Trebuie evitată administrarea concomitentă de meloxicam împreună cu alți AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2.

Meloxicam nu este indicat pacienților care necesită tratarea durerilor 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 peptic pentru a 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 și care au avut astfel de antecedente.

Efecte gastro-intestinale

Similar altor AINS, în orice moment al tratamentului cu meloxicam pot să apară hemoragii gastro-intestinale, 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. Se va avea în vedere asocierea cu medicamente care protejează (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) în cazul acestor pacienți și, de asemenea, în cazul pacienților care necesită tratament cu doze scăzute de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente, care pot crește riscul evenimentelor gastro-intestinale (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (în special 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, anticoagulantele, ca de exemplu warfarină, alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau acid acetilsalicilic, administrat în doză unică ≥ 500 mg sau doză zilnică totală ≥ 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 – reacții adverse).

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 de lichid și edeme.

Înainte de inițierea și pe parcursul tratamentului cu meloxicam, se recomandă o monitorizare 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 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

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

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

Dacă sunt prezente simptome sau semne de SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni ale mucoasei care apar pe piele), tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt. Cele mai bune rezultate în gestionarea SSJ și NET provin din diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a oricărui medicament suspectat.

Întreruperea timpurie a administrării este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET la administrarea de meloxicam, nu mai trebuie reluat tratamentul cu meloxicam în niciun caz la acest pacient.

Au fost raportate cazuri de erupție medicamentoasă fixă (EMF) în cazul meloxicam. Meloxicamul nu trebuie reintrodus la pacienții cu antecedente de EMF asociată cu meloxicam. Poate surveni reactivitate încrucișată potențială în cazul altor oxicami.

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 anomalii sunt semnificative sau persistente, administrarea meloxicam trebuie întreruptă și se vor efectua teste de urmărire.

Insuficiența renală

AINS, inhibând efectul 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 funcției renale, inclusiv a volumului diurezei, 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune)
- 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 ≥10).

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

La bolnavii cu insuficiență renală severă dializați, doza nu trebuie să depășească 7,5 mg pe zi.

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

Retenție de sodiu, potasiu și retenție de apă

La administrarea de AINS pot apărea retenție de sodiu, retenție de potasiu, de apă, cât și interferență 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.

Combinatie cu pemetrexed

La pacienți 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 denutriți 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).

Movalis comprimate 7,5 mg conțin 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 antiinflamatorii 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

Nu este recomandată administrarea concomitentă de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic, administrat în doză unică ≥ 500 mg sau doză zilnică totală ≥ 3 g (vezi pct. 4.4.).

Corticosteroizi (de exemplu glucocorticoizi)

Administrarea concomitentă de corticosteroizi necesită precauție, datorită 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 gastro-intestinale. AINS pot mări efectele anticoagulantelor, ca 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 doze de prevenție) care necesită utilizarea de heparină se impune precauție, datorită unui risc crescut de hemoragie.

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

Trombolitice și antiagregante plachetare

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

Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei

Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală.

Diuretice, inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcția renală compromisă) asocierea unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al receptorilor de angiotensină-II cu un medicament care inhibă ciclooxigenaza, poate produce deteriorarea funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, această combinație trebuie administrată 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 asocierii cu aceste medicamente, poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv al beta-blocantelor (datorită 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 asociat 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 gastro-intestinale. Se recomandă prudență la asocierea acestor medicamente.

Interacțiuni farmacocinetice: Efectul meloxicamului asupra farmacocineticii altor medicamente

Litiu

AINS cresc concentrațiile plasmatice ale litiului (prin scăderea excreției renale a litiului), care poate atinge valori toxice. Nu se recomandă administrarea concomitentă de litiu și AINS. Dacă este necesară această asociere, concentrațiile plasmatice de litiu trebuie monitorizate cu atenție la inițierea, ajustarea sau întreruperea tratamentului cu meloxicam.

Metotrexat

AINS pot reduce secreția tubulară a metotrexatului, crescând astfel concentrațiile plasmatice 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 asociat este necesar, trebuie monitorizată hemograma și funcția renală. Se recomandă precauție la administrarea metotrexatului și 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

La administrarea concomitentă de meloxicam cu pemetrexed la pacienții cu un 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 combinația de meloxicam cu pemetrexed, pacienții trebuie

monitorizați cu atenție, mai ales pentru mielosupresie și reacțiile 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), dozele de 15 mg meloxicam poate scădea eliminarea pemetrexed și, în consecință, crește apariția evenimentelor adverse ale pemetrexedului. Prin urmare, se recomandă prudență când se administrează 15 mg meloxicam concomitent cu pemetrexed la pacienții cu funcție normală (clearance al creatininei \geq 80 ml/min).

Interacțiuni farmacocinetice: Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii meloxicamului

Colestiramina

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

Interacțiuni farmacocinetice: Efectul combinației dintre meloxicam și alte medicamente asupra farmacocineticii

Antidiabetice orale (sulfoniluree, nateglinidă)

Meloxicamul este eliminat aproape în întregime prin metabolizare hepatică, aproximativ două treimi fiind mediată de enzimele citocromului (CYP) P450 (calea principală CYP 2C9 și calea minoră a CYP 3A4) și o treime prin alte căi, cum ar fi oxidarea peroxidazei. Potențialul unei interacțiuni farmacocinetice trebuie luat în considerare atunci când meloxicamul și medicamentele cunoscute că inhibă sau care urmează să fie metabolizate de CYP 2C9 și/sau CYP 3A4 sunt administrate concomitent. Interacțiunile prin intermediul CYP 2C9 pot fi de așteptat în asocieră cu medicamente cum ar fi antidiabetice orale (sulfoniluree, nateglinidă), care pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente și ale meloxicamului. Pacienții care utilizează concomitent meloxicam cu sulfoniluree sau nateglinidă trebuie monitorizați cu atenție în vederea apariției hipoglicemiei.

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

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 gastroschisis 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.

Începând cu săptămâna de sarcină 20, utilizarea meloxicam poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, majoritatea cazurilor rezolvându-se după încetarea tratamentului. 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 dorește să rămână însărcinată, sau pe parcursul trimestrului întâi sau al doilea de sarcină, se va utiliza cea mai mică doză și pe parcursul celui mai scurt interval de timp. Trebuie să se ia în considerare monitorizarea prenatală cu privire la oligohidramnios

după expunerea la meloxicam timp de mai multe zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea meloxicam trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios.

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 (a se vedea mai sus);

*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 în populația umană, se știe că AINS se excretă în laptele matern. Meloxicam a fost detectat în laptele animalelor care alăptează. De aceea, administrarea la femeile care alăptează nu este recomandată.

Fertilitatea

Utilizarea de meloxicam, la fel ca orice medicament cunoscut pentru inhibarea ciclooxygenazei/sinteza prostaglandinei, poate afecta fertilitatea 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 sunt în curs de investigare pentru infertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și 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 a reacțiilor adverse raportate, meloxicam nu are nici o 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, inclusiv vedere încețoșată, amețeli, somolență, vertij sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central trebuie să evite astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

a) Descriere generală

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 origine gastro-intestinală. 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's (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 orale zilnice de 7,5 sau 15 mg meloxicam sub formă de comprimate sau capsule 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), 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

Cazuri foarte rare de agranulocitoză au fost raportate (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: tinitus

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 tranzitor al feței și gâtului

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 ca 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

Cu frecvență necunoscută: pancreatită

Hemoragiile gastro-intestinale, ulcerele 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 multiform

Cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilizare, erupție medicamentoasă fixă (vezi pct. 4.4)

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: retenție hidro-salină, hiperkaliemie (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și pct. 4.5), modificări ale parametrilor funcției renale (creșteri ale creatininemiei și/sau ale concentrației serice ale ureei)

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

Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului

Cu frecvență necunoscută: infertilitate la femei, întârzierea ovulației

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: edem, inclusiv edem al membrelor inferioare

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 relația cu produsul, dar care sunt în general acceptate ca fiind atribuite altor compuși din aceeași clasă

A fost raportată leziune renală organică, rezultând o posibilă insuficiență renală acută: 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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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. Pot apărea hemoragii gastro-intestinale. Intoxicația gravă poate produce hipertensiune arterială, insuficiență renală acută,

disfuncție hepatică, depresie respiratorie, comă, convulsii, colaps cardiovascular și stop cardiac. Au fost raportate reacții anafilactoide după ingestie de AINS în doze terapeutice sau pot apărea după un supradozaj.

Tratament

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 meloxicamul): inhibarea biosintezei prostaglandinelor, mediatori cunoscuți ai inflamației.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Meloxicamul este bine absorbit din tractul gastro-intestinal, ceea ce se reflectă printr-o foarte bună biodisponibilitate absolută de circa 90% după administrare orală (sub formă de capsulă). S-a evidențiat că cele trei forme orale, 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 doze de 7,5 mg, respectiv între 0,8 – 2,0 μg/ml pentru doze de 15 mg (C_{min} , respectiv C_{max} la starea de echilibru). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime de meloxicam la starea de echilibru sunt atinse în decurs de cinci până la șase ore pentru comprimate, capsule, respectiv suspensie orală.

Absorbția meloxicamului după administrare orală nu este modificată prin administrarea concomitentă 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 interindividuală cuprinsă între 7 – 20%. Volumul de distribuție după administrarea de doze multiple de meloxicam administrate oral (7,5 mg și 15 mg) este de aproximativ 16 l, cu coeficienții de variație variind între 11-32%.

Metabolizare

Meloxicamul suferă 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 CYP 2C9 joacă un rol important în această cale metabolică, cu o contribuție minoră din partea izoenzimei CYP 3A4. 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 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, întrevenoasă sau rectală a unei doze unice.

Linearitate/non-linearitate

S-a dovedit ca meloxicamul are proprietăți farmacocinetice lineare la doze terapeutice cuprinse între 7,5 mg până la 15 mg după administrare orală sau intramusculară.

Grupuri 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 plasmatică este redusă. În caz de insuficiență renală în fază terminală, creșterea volumului de distribuție poate determina concentrații mai mari de meloxicam liber (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Vârstnici

Pacienții vârstnici bărbați au prezentat valori similare ale parametrilor farmacologici comparativ cu cele ale pacienților tineri de sex masculin. Pacienții vârstnici de sex feminin 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 mică decât cea raportată la pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

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 orale 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. Studiile non-clinice efectuate au indicat faptul că meloxicamul poate fi găsit în laptele animalelor care alăptează. 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

Citrat de sodiu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Polividonă K25
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Crospovidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 10 comprimate.
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7195/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .