

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MELOXICAM MCC 15 mg supozitoare

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare supozitor conține meloxicam 15 mg .
Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Supozitor.
Supozitoare în formă de torpilă, de culoare galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Meloxicam MCC 15mg supozitoare este recomandat în tratamentul simptomatic al următoarelor afecțiuni:

- bola artrozică (artroze, boală degenerativă articulară) ;
- poliartrita reumatoidă ;
- spondilita anchilozantă.

Meloxicam MCC 15mg supozitoare este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani.

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 controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doze

Boală artrozică: 7,5 mg/zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 15 mg/zi.

Poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă: 15 mg/zi. În funcție de răspunsul terapeutic, doza poate fi redusă la 7,5 mg/zi.

Doza zilnică maximă recomandată de meloxicam este de 15 mg.

Copii și adolescenți

Nu s-au stabilit încă doze pentru copii, de aceea Meloxicam MCC 15mg supozitoare poate fi administrat numai la adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani (vezi pct. 4.3).

Pacienți vârstnici și pacienți cu risc crescut de reacții adverse

Doza zilnică recomandată pentru tratamentul pe termen lung al poliartritei reumatoide și al spondilitei anchilopoetice la pacienții vârstnici este de 7,5 mg meloxicam. La pacienții cu risc crescut de reacții adverse tratamentul trebuie inițiat cu doza de 7,5 mg meloxicam pe zi (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală (vezi pct. 5.2)

La pacienții dializați, cu insuficiență renală severă, doza zilnică nu trebuie să depășească 7,5 mg meloxicam. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (de exemplu, pacienți cu clearance al creatininei mai mare de 25ml/min), nu este necesară reducerea dozei. Meloxicam este contraindicat în tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă, nedializați (nedializabili) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)

La pacienții cu disfuncție hepatică ușoară și moderată nu este necesară reducerea dozei. Meloxicam este contraindicat pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare rectală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la meloxicam, acid acetilsalicilic, alte antiinflamatoare nestereoidiene sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Există posibilitatea unei reacții încrucișate cu acidul acetilsalicilic sau cu alte medicamente din clasa agenților antiinflamatori nestereoidieni (AINS). Meloxicam nu trebuie administrat pacienților la care, după un tratament anterior cu acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente din clasa AINS, au survenit semne de astm bronșic, polipi nazali, angioedem sau urticarie.

- Ulcer gastro-duodenal activ sau recidivant;
- Sângerări gastro-intestinale evidente, sângerări cerebrovasculare sau alte afecțiuni hemoragice;
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă nedializată (nedializabilă);
- Copii și adolescenți cu vârste mai mici de 15 ani;
- Trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.6.);
- 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).

În cazul unui efect terapeutic insuficient nu trebuie depășită doza zilnică recomandată, iar meloxicam nu trebuie administrat concomitent cu alte AINS: Dacă starea pacientului nu s-a ameliorat în câteva zile, trebuie reevaluat beneficiul clinic al tratamentului.

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 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).

Efecte gastro-intestinale

Similar altor AINS, în orice moment al tratamentului cu meloxicam pot să apară hemoragii gastro-intestinale, ulceratii sau perforatii, 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, ulceratii sau perforatii 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 perforatii (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 aspirină 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 sângerare/hemoragie gastro-intestinală), mai ales la începutul tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați în același timp cu medicamente care pot crește riscul de apariție a ulceratiilor sau hemoragiilor, cum ar fi heparină, administrată ca tratament curativ în geriatrie, anticoagulantele, ca de exemplu warfarină sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic, administrat în doze pentru acțiunea anti-inflamatoare (doză unică \geq 1g sau doză zilnică totală \geq 3g) (vezi pct. 4.5).

Dacă apar hemoragii sau ulceratii 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).

Pacienții cu antecedente de esofagită, gastrită și/sau ulcer gastro-duodenal trebuie să fie complet recuperați înainte de începerea tratamentului cu meloxicam. La acești pacienți trebuie acordată o atenție deosebită potențialului de reapariție a simptomelor afecțiunilor menționate mai sus, în cursul tratamentului cu meloxicam.

AINS inhibă sinteza prostaglandinelor renale, care au rol important în menținerea perfuziei renale.

AINS pot duce la decompensarea funcției renale la pacienții cu hipovolemie și cu flux sanguin renal redus. De obicei (după întreruperea administrării acelor medicamente), funcția renală afectată este recuperată până la nivelul anterior tratamentului. În acest caz, pacienții cu risc crescut sunt cei deshidratați, cu insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic și afecțiuni renale, pacienții tratați cu medicamente diuretice sau cei aflați în perioada de recuperare după intervenții chirurgicale laborioase, cauzatoare de hipovolemie. La acești pacienți, la începutul tratamentului, diureza și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție.

În cazuri rare, AINS pot determina nefrită interstițială, glomerulonefrită, necroze ale medularei renale sau sindrom nefrotic.

Doza de meloxicam la pacienții cu insuficiență renală în stadii terminale, hemodializați, nu trebuie să depășească 7,5 mg.

Ca în cazul majorității AINS, au fost semnalate creșteri ocazionale ale transaminazelor serice sau alterarea altor parametri ai funcției hepatice. În majoritatea cazurilor a fost vorba de creșteri mici și tranzitorii peste limita superioară a valorilor normale. Dacă modificarea este semnificativă sau persistentă, administrarea meloxicamului poate fi întreruptă și trebuie efectuate determinări repetate ale valorilor testelor funcționale hepatice.

La pacienții cu ciroză hepatică stabilă clinic, nu este necesară ajustarea dozei.

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele chiar letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică au fost raportate foarte rar în legătură cu utilizarea de AINS (vezi pct.4.8). Pacienții par a fi expuși la cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, în marea majoritate a cazurilor instalarea acestor reacții apărând în prima lună de tratament. Administrarea meloxicamului trebuie întreruptă la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilizare.

Retenție de sodiu, potasiu și retenție de apă

La administrarea de AINS pot să apară retenție de sodiu, retenție de potasiu, de apă, cât și interferență cu efectele natriuretice ale diureticelor. 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.

Pacienții astenici sau cei cu constituție astenică pot prezenta o toleranță mai redusă a potențialelor reacții adverse și trebuie urmăriți cu atenție.

Ca și în cazul altor agenți din clasa AINS, se impune prudență în tratamentul pacienților vârstnici, la care probabilitatea prezenței afecțiunilor renale, hepatice sau cardiace este crescută.

Meloxicam poate masca simptomele unor boli infecțioase concomitente.

Tratamentul cu meloxicam poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână însărcinate. La femeile cu dificultăți în a rămâne însărcinate sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu meloxicam.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- Alte AINS, inclusiv salacilații în doze mari: administrarea concomitentă a câtorva AINS poate crește riscul ulcerărilor și al sângerărilor gastro-intestinale prin efect sinergic. Nu se recomandă administrarea concomitentă de meloxicam cu alte AINS (vezi pct. 4.4).
- Anticoagulante orale, ticlopidina, heparina administrată sistemic, medicamente trombolitice: cresc riscul de sângerare. Dacă este imposibilă evitarea administrării concomitente a acestor medicamente, se impune o monitorizare atentă a efectului anticoagulant.
- Litiu: s-a demonstrat că AINS cresc concentrația plasmatică a litiului. La începutul tratamentului, la modificarea dozei și la întreruperea tratamentului cu meloxicam se recomandă dozarea concentrației plasmatică a litiului.
- Metotrexat: toxicitatea hematologică a metotrexatului poate fi accentuată de administrarea concomitentă cu AINS. Tabloul hematologic trebuie monitorizat cu atenție. Nu se recomandă administrarea concomitentă de AINS la pacienții tratați cu doze mari de metotrexat (peste 15mg/săptămână).

Farmacocinetica metotrexatului (15 mg/săptămână) nu a fost influențată în mod semnificativ de administrarea concomitentă de meloxicam; totuși trebuie avut în vedere faptul că AINS pot intensifica toxicitatea hematologică a metotrexatului.

- Contracepția: AINS pot reduce eficacitatea dispozitivelor intrauterine.
- Diuretice: tratamentul cu AINS se asociază cu posibilitatea de dezvoltare a unei

insuficiențe renale acute la pacienții deshidratați.

Pacienții tratați concomitent cu diuretice și meloxicam trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția lor renală trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului.

- Antihipertensive (de exemplu, beta-blocante, inhibitori ECA, agenți vasodilatatori, diuretice): se notează o eficacitate redusă a antihipertensivelor în cazul tratamentului cu AINS, determinată de inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare.

- Inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină II: AINS (inclusiv acidul acetilsalicilic în doze ≥ 3 g/zi) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II au un efect sinergic asupra scăderii filtrării glomerulare, efect care poate fi exacerbat în cazul unei existențe unei alterări a funcției renale. Administrarea acestei combinații la pacienții vârnici și/sau deshidratați poate duce la insuficiență renală acută prin acțiune directă asupra filtrării glomerulare. Se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, ca și hidratarea corectă a pacientului. În plus, tratamentul concomitent poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA și al antagoniștilor de receptori ai angiotensinei II, ducând la pierderea parțială a eficacității (datorită inhibării prostaglandinelor cu efect vasodilatator).

- Colestiramina se leagă de meloxicam în tractul gastrointestinal, determinând o eliminare rapidă a meloxicamului.

- Ciclosporina; nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi accentuată de AINS, datorită efectului acestora asupra prostaglandinelor renale. Se recomandă monitorizarea funcției renale în cazul administrării concomitente a acestor agenți.

- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcer gastro-intestinal și hemoragie (vezi pct. 4.4).

Nu au fost raportate interacțiuni farmacocinetice semnificative în cazul administrării concomitente cu antiacide, cimetidină sau digoxin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Tratamentul cu meloxicam poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână însărcinate. La femeile cu dificultăți în a rămâne însărcinate sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu meloxicam (vezi pct.4.5).

Contracepția la bărbați și femei

S-a raportat că AINS scad eficacitatea dispozitivelor intrauterine. Scăderea eficacității dispozitivelor intrauterine la administrarea AINS a fost raportată, dar acest lucru trebuie confirmat (vezi pct.4.4).

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 după administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5 %. Se presupune că riscul crește în funcție de doza și de durata tratamentului. Administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine la animale a avut drept rezultat creșterea pierderilor pre- și post implant și a letalității embrio-fetale. Adicional, creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, s-a raportat la animale care au primit inhibitori ai sintezei de prostaglandine în perioada organogenetică.

Pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine poate expune după cum urmează:

- *fătul la:* toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară), disfuncție renală, care poate evolua în insuficiență renală cu oligo-hidramnios;
- *mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:* o posibilă prelungire a timpului de sângerare, inhibarea contracțiilor uterine ce pot conduce la 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 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.

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 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 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Mai puțin frecvent, s-a observat gastrită.

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață sunt clasificate în funcție de incidență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	care afectează mai mult de 1 pacient din 10
Frecvente:	care afectează mai puțin de 1 din 10 pacienți
Mai puțin frecvente:	care afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți
Rare:	care afectează mai puțin de 1 din 1000 pacienți
Foarte rare:	afectează mai puțin de 1 din 10000 pacienți
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: anemie

Rare: modificări ale numărului celulelor sanguine (incluzând modificări ale formulei leucocitare), leucopenie, trombocitopenie

Foarte rare: agranulocitoză

Tulburări ale sistemului 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 alergii 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 ocultă sau manifestă, stomatită, gastrită, eructații
Rare: colită, ulcer gastro-duodenal, esofagită
Foarte rare: perforații gastro-intestinale

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: edem angioneurotic, prurit, erupții cutanate tranzitorii
Rare: sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică toxică, urticarie
Foarte rare: dermatită de tip bulos, eritem multiform
Cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilizare

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 generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: edem, inclusiv edem al extremităților membrelor

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 <http://www.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. Întoxicația 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 să apară după un supradozaj. 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-ul): inhibarea biosintezei prostaglandinelor, mediatorii 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.

Supozitoarele cu meloxicam au o biodisponibilitate de 88% comparativ cu comprimatele.

După administrarea unei doze unice de meloxicam comprimate, 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.

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 1 l după administrare i.m sau i.v. și arată o variație întreindividuală 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%.

Biotransformare

Meloxicamul suferă biotransformare 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, intravenoasă sau rectală.

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 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. 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.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că profilul toxicologic al meloxicam-ului 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. 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

Hidroxistearat de macrogolglicerol
Grăsimi solide de semisinteză

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 folii din PVC/PE termosudate a câte 3 supozitoare.

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

Nume și adresă- MAGISTRA C&C S.R.L., Bd. Aurel Vlaicu nr. 82A, 900055, Constanța

Telefon- 0241/634742

Fax- 0241/634742

e-mail- office@magistracc.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9034/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016

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