# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Difortan tabs Max, 15 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera 126 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy jasnożółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym B i 19 po jednej stronie, gładka po drugiej stronie, z linią podziału po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przyjmowanie produktu leczniczego przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
Należy okresowo kontrolować, jak pacjent reaguje na leczenie i w jakim stopniu wymaga leczenia objawowego, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów.

Dawkowanie

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

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

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

Nie stosować dłużej niż 7 dni bez konsultacji z lekarzem.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2)*
Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Difortan tabs Max u osób w podeszłym wieku. Zalecana jest konsultacja z lekarzem.

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

*Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2)*
Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna przekraczać 7,5 mg na dobę.
Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 25 ml/minutę).

*Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2)*
Zmniejszenie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu Difortan tabs Max jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt leczniczy Difortan tabs Max należy połykać, popijając wodą, podczas posiłku.

## 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w poniższych przypadkach:
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat,
- nadwrażliwość na substancje o podobnym działaniu np. leki z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym i pokrzywką po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ,
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane przyczynowo z uprzednim leczeniem NLPZ,
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (tj. co najmniej dwa oddzielne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia np. z przewodu pokarmowego),
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych,
- udar krwotoczny mózgu lub inne zaburzenia przebiegające z występowaniem krwawień w wywiadzie,

– ciężka niewydolność serca.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej nie należy zwiększać zalecanej maksymalnej dawki dobowej, ani podawać jednocześnie innych leków z grupy NLPZ, ponieważ nie udowodniono, by zwiększało to skuteczność działania, a może doprowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w trakcie ostrych ataków bólu.

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

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy się upewnić, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka zostały wyleczone. Należy rutynowo zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób w trakcie leczenia meloksykamem u pacjentów, u których występowały one w przeszłości.

*Wpływ na układ pokarmowy*
Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u osób w podeszłym wieku. Ta grupa pacjentów powinna być leczona najniższymi dostępnymi dawkami produktu leczniczego. Skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) należy rozważyć u tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi produktami leczniczymi podwyższającymi ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza będący w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na wstępnych etapach leczenia.

Nie zaleca się stosowania meloksykamu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna w dawkach leczniczych lub stosowana u pacjentów w podeszłym wieku, leki przeciwzakrzepowe takie jak antagoniści witaminy K oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g na dobę (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących meloksykam, podawanie produktu leczniczego należy przerwać.

NLPZ powinno się stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8).

*Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe*
Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, ponieważ obserwowano zatrzymywanie płynów i powstawanie obrzęków w związku ze stosowaniem NLPZ. U pacjentów z grup ryzyka zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia meloksykamem, zwłaszcza na jego początku.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym meloksykamu (szczególnie w leczeniu długotrwałym oraz w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania meloksykamu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni meloksykamem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

*Reakcje skórne*
Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano przypadki zagrażających życiu reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome* – SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis* – TEN). Pacjenci powinni być powiadomieni o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz kontrolowani w zakresie występowania reakcji skórnych. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje w pierwszych tygodniach leczenia. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) należy przerwać stosowanie meloksykamu. Najlepsze wyniki leczenia SJS i TEN związane są z wczesną diagnozą i natychmiastowym zaprzestaniem stosowania wszelkich produktów leczniczych mogących być przyczyną wystąpienia tych reakcji. Wczesne zaprzestanie stosowania produktów leczniczych związane jest z lepszym rokowaniem. U pacjentów, u których wystąpił SJS lub TEN podczas stosowania meloksykamu, nie można wznawiać leczenia meloksykamem.

Podczas stosowania meloksykamu notowano przypadki trwałego rumienia (wykwitu) polekowego (FDE, ang. *fixed drug eruption*).
U pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie FDE związanym ze stosowaniem meloksykamu, nie należy ponownie zlecać leczenia meloksykamem. Podczas stosowania innych oksykamów może wystąpić reaktywność krzyżowa.

*Parametry czynności wątroby i nerek*
Jak w przypadku większości leków z grupy NLPZ, sporadycznie obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, zwiększone stężenie bilirubiny lub zmiany innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby jak również zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy krwi, a także nieprawidłowe wartości innych wyników badań.
W większości przypadków były to zaburzenia niewielkie i przemijające. W przypadku, gdy zaburzenia są znaczące lub utrzymują się, należy przerwać podawanie meloksykamu i przeprowadzić odpowiednie badania kontrolne.

*Zaburzenia czynności nerek*
Leki z grupy NLPZ hamują działanie prostaglandyn nerkowych polegające na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i w ten sposób, poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, mogą indukować czynnościową niewydolność nerek. Działanie to jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub przy zwiększaniu

dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola parametrów czynności nerek, w tym objętości diurezy:

- podeszły wiek,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II typu $AT_1$ (sartanów), leków moczopędnych (patrz punkt 4.5),
- hipowolemia (bez względu na przyczynę),
- zastoinowa niewydolność serca,
- niewydolność nerek,
- zespół nerczycowy,
- nefropatia toczniowa,
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy <25 g/l lub punktacja w skali Child-Pugh ≥10).

W rzadkich przypadkach stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, martwicę rdzenia nerki lub zespół nerczycowy.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie dawka meloksykamu nie powinna przekraczać 7,5 mg. Nie jest konieczna redukcja dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (tj. u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/minutę).

*Zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie*
Podawanie leków z grupy NLPZ może spowodować zatrzymanie sodu, potasu i wody w organizmie, co może zaburzać działanie leków moczopędnych powodujących wydalanie sodu z moczem. Ponadto może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkt 4.5). W konsekwencji u pacjentów wrażliwych mogą wystąpić lub zaostrzyć się obrzęki, niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze. Dlatego konieczna jest obserwacja kliniczna pacjentów z grup ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.3).

*Hiperkaliemia*
Rozwojowi hiperkaliemii może sprzyjać cukrzyca lub jednoczesne stosowanie leków zwiększających stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

*Jednoczesne stosowanie z pemetreksedem*
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek należy zaprzestać podawania meloksykamu co najmniej na 5 dni przed, w czasie i co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5).

*Inne ostrzeżenia i środki ostrożności*
Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane produktu leczniczego, dlatego w ich przypadku konieczna jest szczególna kontrola. Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona.
U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w szczególności krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Meloksykam, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może maskować objawy jednocześnie występującej choroby zakaźnej.

Stosowanie meloksykamu może zaburzać płodność u kobiet i nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego kobietom planującym ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu (patrz punkt 4.6).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

**Laktoza jednowodna**
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

**Sód**
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na pojedynczą dawkę (1 tabletka), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko związane z hiperkaliemią
Pewne produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą sprzyjać wystąpieniu hiperkaliemii: sole potasu, diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, drobnocząsteczkowe lub niefrakcjonowane heparyny, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym. Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od obecności innych czynników. Ryzyko jej wystąpienia jest wyższe, gdy ww. produkty lecznicze są podawane jednocześnie z meloksykamem.

Interakcje farmakodynamiczne:

*Inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy:*
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4) z innymi lekami z grupy NLPZ, kwasem acetylosalicylowym w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g na dobę nie jest zalecane.

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

*Leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie lub parenteralnie:*
Znacznie zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych podawanych doustnie lub parenteralnie u pacjentów w podeszłym wieku lub podawanych w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.4).
W pozostałych przypadkach stosowania heparyny (np. w dawkach profilaktycznych) należy zachować ostrożność z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia.
W sytuacji, gdy nie można uniknąć takiego połączenia leków, konieczne jest uważne monitorowanie znormalizowanego wskaźnika INR (ang. International Normalized Ratio).

*Leki trombolityczne i przeciwpłytkowe:*
Zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

*Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):*
Wzrost ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II:*
Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują czynność cyklooksygenazy, może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, włączając możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która na ogół jest stanem odwracalnym. Tego typu leczenie skojarzone należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni

być odpowiednio nawodnieni, a po wprowadzeniu terapii skojarzonej i okresowo w czasie jej trwania należy rozważyć monitorowanie czynności nerek (patrz również punkt 4.4).

*Inne leki obniżające ciśnienie tętnicze (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne):*
Podobnie jak poprzednio może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn, które rozszerzają naczynia krwionośne).

*Inhibitory kalcyneuryny (np. cyklosporyna, takrolimus):*
Leki z grupy NLPZ mogą nasilać nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny poprzez wpływ na prostaglandyny nerkowe. W trakcie leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność nerek. Zalecane jest uważne monitorowanie funkcji nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

*Deferazyroks:*
Jednoczesne podawanie meloksykamu i deferazyroksu może zwiększać ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

*Antykoncepcyjne produkty wewnątrzmaciczne:*
Meloksykam może zmniejszać skuteczność antykoncepcyjnych produktów wewnątrzmacicznych.

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków

*Lit:*
Leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ. Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu krwi na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i odstawiania meloksykamu.

*Metotreksat:*
Leki z grupy NLPZ zmniejszają wydzielanie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób stężenie metotreksatu w osoczu krwi. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (ponad 15 mg na tydzień) (patrz punkt 4.4).
Ryzyko interakcji pomiędzy lekami z grupy NLPZ i metotreksatem należy również wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy otrzymują małe dawki metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Podczas leczenia skojarzonego konieczne jest monitorowanie obrazu krwi i czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy lek z grupy NLPZ i metotreksat podawane są równocześnie w ciągu 3 dni, gdyż stężenie metotreksatu w osoczu krwi może wzrosnąć i spowodować zwiększoną toksyczność.
Chociaż jednoczesne podawanie meloksykamu nie wpłynęło w sposób istotny na farmakokinetykę metotreksatu (15 mg na tydzień), należy uwzględnić, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą znacząco zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu (patrz powyżej oraz punkt 4.8).

*Pemetreksed:*
W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu i pemetreksedu u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym od 45 do 79 ml/minutę, należy przerwać podawanie meloksykamu na 5 dni przed, w dniu podania i 2 dni po podaniu pemetreksedu. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu, pacjent powinien być dokładnie monitorowany, zwłaszcza w zakresie mielosupresji i działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/minutę) jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu nie jest zalecane.
U pacjentów z normalną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/minutę), dawki 15 mg meloksykamu mogą zmniejszać wydalanie pemetreksedu i w konsekwencji zwiększać częstość jego działań niepożądanych. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania 15 mg

meloksykamu jednocześnie z pemetreksedem u pacjentów z normalną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 80 ml/minutę).

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu.

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

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ kombinacji meloksykamu i innych leków na farmakokinetykę.

*Doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonylomocznika, nateglinid):*
Meloksykam jest eliminowany prawie całkowicie w procesach metabolizmu wątrobowego, z czego w około dwóch trzecich z udziałem enzymów cytochromu (CYP) P450 (główny szlak z udziałem CYP 2C9 i poboczny szlak z udziałem CYP 3A4), a w jednej trzeciej innymi szlakami, takimi jak utlenianie z udziałem peroksydazy. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania meloksykamu i leków hamujących lub metabolizowanych przez CYP 2C9 i (lub) CYP 3A4. Należy spodziewać się interakcji za pośrednictwem CYP 2C9 w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, takimi jak doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonylomocznika, nateglinid), które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków i meloksykamu w osoczu. Pacjentów stosujących jednocześnie meloksykam z pochodnymi sulfonylomocznika lub nateglinidem należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia hipoglikemii.

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

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca i wad wrodzonych powłok brzusznych (*gastroschisis*) po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko powstania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosło od wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększonej liczby strat przed i poimplantacyjnych oraz zwiększonej śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, stwierdzono zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie meloksykamu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Dodatkowo odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po przerwaniu leczenia. W związku z tym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać meloksykamu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli meloksykam jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na meloksykam przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania meloksykamu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek, które może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem (patrz powyżej);

u matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

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

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

Karmienie piersią
Chociaż brak jest odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu u kobiet karmiących piersią to wiadomo, że leki z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Meloksykam wykryto w mleku zwierząt karmiących (patrz punkt 5.3). Dlatego produkt leczniczy Difortan tabs Max jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

Płodność
Stosowanie meloksykamu, podobnie jak każdego innego leku hamującego cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn, może zaburzać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Dlatego w przypadku kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które leczą się z powodu niepłodności, należy rozważyć odstawienie meloksykamu.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze względu na profil farmakodynamiczny leku i notowane działania niepożądane, wydaje się, że meloksykam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia, w tym nieostrego widzenia, senności, zawrotów głowy czy innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaleca się zaniechanie prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### *a) Opis ogólny*

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

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane pochodzą z przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia, zaparcia, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia okrężnicy oraz choroby

Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia błony śluzowej żołądka.

Zgłaszano przypadki skórnych działań niepożądanych (ang. SCARs): zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) – patrz punkt 4.4.

Podana poniżej częstość występowania działań niepożądanych oparta jest o ich występowanie w 27 badaniach klinicznych, w których czas leczenia trwał co najmniej 14 dni. Badania kliniczne obejmowały 15 197 pacjentów, którym podawano meloksykam w formie doustnej w postaci tabletek lub kapsułek w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do 1 roku.

Poniżej podano również te działania niepożądane, które zostały opisane w raportach dotyczących stosowania produktu dostępnego na rynku.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

***b) Tabela działań niepożądanych***

| ***Klasyfikacja układów i narządów*** | ***Częstość występowania*** |
|---|---|
| ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego*** | |
| Niedokrwistość | Niezbyt często |
| Zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukopenia, trombocytopenia | Rzadko |
| Przypadki agranulocytozy (patrz część c) | Bardzo rzadko |
| ***Zaburzenia układu immunologicznego*** | |
| Reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne | Niezbyt często |
| Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne | Częstość nieznana |
| ***Zaburzenia psychiczne*** | |
| Zaburzenia nastroju, koszmary senne | Rzadko |
| Stan splątania, dezorientacja | Częstość nieznana |
| ***Zaburzenia układu nerwowego*** | |
| Ból głowy | Często |
| Zawroty głowy, senność | Niezbyt często |
| ***Zaburzenia oka*** | |
| Zaburzenia widzenia, z nieostrym widzeniem włącznie, zapalenie spojówek | Rzadko |
| ***Zaburzenia ucha i błędnika*** | |
| Zawroty głowy | Niezbyt często |
| Szumy uszne | Rzadko |
| ***Zaburzenia serca*** | |
| Kołatanie serca | Rzadko |
| Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ | |
| ***Zaburzenia naczyniowe*** | |
| Zwiększenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienia twarzy | Niezbyt często |
| ***Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*** | |

| | |
|---|---|
| Wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy lub inny lek z grupy NLPZ | Rzadko |
| ***Zaburzenia żołądka i jelit*** | |
| Niestrawność, nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunka | Bardzo często |
| Krwawienia z przewodu pokarmowego* (również krwawienia utajone), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, cofanie się treści pokarmowej z żołądka do przełyku | Niezbyt często |
| Zapalenie okrężnicy, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku | Rzadko |
| Perforacja przewodu pokarmowego | Bardzo rzadko |
| Zapalenie trzustki | Częstość nieznana |
| ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*** | |
| Zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny) | Niezbyt często |
| Zapalenie wątroby | Bardzo rzadko |
| ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*** | |
| Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka | Niezbyt często |
| Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka | Rzadko |
| Reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy | Bardzo rzadko |
| Nadwrażliwość na światło, trwały rumień (wykwit) polekowy (patrz punkt 4.4) | Częstość nieznana |
| ***Zaburzenia nerek i dróg moczowych*** | |
| Zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy) | Niezbyt często |
| Ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko |
| ***Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*** | |
| Niepłodność u kobiet, opóźnienie owulacji | Częstość nieznana |
| ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*** | |
| Obrzęk, włączając obrzęk kończyn dolnych | Niezbyt często |

*Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja mogą mieć czasami ciężki przebieg i zakończyć się zgonem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

***c) Informacje dotyczące indywidualnych ciężkich i(lub) często występujących działań niepożądanych***

Bardzo rzadko opisywano przypadki wystąpienia agranulocytozy u pacjentów, którym podawano meloksykam i inne potencjalnie mielotoksyczne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

***d) Działania niepożądane, które nie zostały jeszcze zaobserwowane dla danego produktu leczniczego, ale które są związane z innymi związkami z tej klasy leków***

Organiczne uszkodzenie nerek, które prawdopodobnie prowadzi do ostrej niewydolności nerek: opisywano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu nerczycowego i martwicy brodawek nerkowych (patrz punkt 4.4).

**Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C,
02 - 222 Warszawa
tel.: +48 (22) 49 21 301,
faks: +48 (22) 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl/
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy
Objawy ostrego przedawkowania leku z grupy NLPZ ograniczają się zwykle do uczucia braku energii, senności, nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu, które na ogół ustępują po wdrożeniu leczenia podtrzymującego. Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zaburzenie czynności wątroby, depresja oddechowa, śpiączka, drgawki, zapaść sercowo-naczyniowa i zatrzymanie czynności serca. W wyniku przedawkowania mogą pojawić się reakcje anafilaktoidalne, których występowanie opisano przy podawaniu dawek terapeutycznych leków z grupy NLPZ.

Leczenie
W razie przedawkowania leku z grupy NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniu klinicznym wykazano, że cholestyramina podawana doustnie w dawce 4 g trzy razy na dobę przyspiesza wydalanie meloksykamu.

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy
Kod ATC: M01AC06

Mechanizm działania
Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, wykazującym działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania przeciwzapalnego meloksykamu polega na hamowaniu preferencyjnym cyklooksygenazy COX-2 w stosunku do COX-1, co prowadzi do obniżenia syntezy prostaglandyn. Preferencyjne hamowanie aktywności COX-2 powoduje, że meloksykam silnie ogranicza syntezę prostaglandyn i stan zapalny w miejscach zmienionych chorobowo, a znacznie słabiej w obrębie układu pokarmowego i nerek.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Zahamowanie syntezy prostaglandyn pod wpływem meloksykamu prowadzi do redukcji bólu i zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność meloksykamu w zakresie zwalczania bólów kostno-stawowych i mięśniowych oraz innych objawów (sztywności stawów, ograniczenia ruchów, obrzęków) towarzyszących chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnemu zapaleniu stawów oraz zesztywniającemu zapaleniu stawów kręgosłupa została potwierdzona w licznych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Badania kliniczne wykazały mniejszą częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania meloksykamu w zalecanych dawkach, niż podczas stosowania innych, niepreferencyjnych wobec COX-2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Meloksykam jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, o czym świadczy wysoka biodostępność wynosząca około 90% po podaniu doustnym (kapsułka). Wykazano, że tabletki, zawiesina doustna i kapsułki są biorównoważne.
Po podaniu pojedynczej dawki meloksykamu, mediana maksymalnego stężenia w osoczu krwi osiągana jest w ciągu 2 godzin w przypadku zawiesiny i w ciągu 5-6 godzin w przypadku stałych doustnych postaci leku (kapsułki i tabletki).
Po podaniu wielokrotnym stan równowagi osiągany jest w ciągu 3 do 5 dni. Po stosowaniu jednej dawki na dobę, średnie stężenie leku w osoczu krwi charakteryzuje się stosunkowo niewielką fluktuacją, w zakresie 0,4 – 1,0 µg/ml w przypadku dawki 7,5 mg oraz 0,8 – 2,0 µg/ml w przypadku dawki 15 mg (odpowiednio $C_{min}$ i $C_{max}$ w stanie równowagi). Średnie maksymalne stężenie meloksykamu w osoczu krwi w stanie równowagi osiągane jest w ciągu 5 do 6 godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Ciągłe leczenie przez dłuższe okresy, trwające dłużej niż jeden rok, skutkuje stężeniami produktu leczniczego podobnymi do tych obserwowanych po osiągnięciu po raz pierwszy stanu równowagi. Wchłanianie meloksykamu po podaniu doustnym w trakcie posiłku lub po równoczesnym podaniu nieorganicznych produktów leczniczych zobojętniających sok żołądkowy nie ulega zmianie.

Dystrybucja
Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza krwi, głównie z albuminami (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, osiągając stężenie równe około połowie stężenia leku występującego w osoczu krwi. Objętość dystrybucji jest mała, tj. około 11 litrów po podaniu domięśniowym lub dożylnym i wykazuje zmienność osobniczą na poziomie 7-20%. Objętość dystrybucji po wielokrotnym doustnym podaniu meloksykamu (7,5 – 15 mg) wynosi około 16 l, ze współczynnikiem zmienności od 11 do 32%.

Metabolizm
Meloksykam podlega intensywnym procesom biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, które są nieaktywne pod względem farmakodynamicznym. Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstaje poprzez utlenienie metabolitu pośredniego, 5'- hydroksymetylomeloksykamu, który wydalany jest w mniejszej ilości (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że enzym CYP 2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z mniejszym udziałem izoenzymu CYP 3A4. Aktywność peroksydazy u pacjenta prawdopodobnie odpowiedzialna jest za powstawanie dwóch innych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki produktu leczniczego.

Eliminacja
Meloksykam wydalany jest głównie w postaci metabolitów, w równych proporcjach w moczu i z kałem. Mniej niż 5% dawki dobowej wydalane jest w postaci niezmienionej z kałem, natomiast jedynie śladowe ilości z moczem. Średni okres półtrwania waha się od 13 do 25 godzin po podaniu doustnym, domięśniowym lub dożylnym.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 7 – 12 ml/minutę po podaniu pojedynczej dawki drogą doustną, dożylną lub doodbytniczą.

Liniowość lub nieliniowość
Po podaniu doustnym lub domięśniowym, meloksykam w zakresie dawki terapeutycznej od 7,5 mg do 15 mg, wykazuje liniową farmakokinetykę.

**Szczególne grupy pacjentów**

Osoby z niewydolnością wątroby i (lub) nerek:
Ani niewydolność wątroby ani łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek, nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek całkowity klirens leku jest istotnie wyższy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek obserwuje się słabsze wiązanie leku z białkami osocza. W schyłkowej niewydolności nerek, zwiększenie objętości dystrybucji może prowadzić do wyższego stężenia wolnego meloksykamu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Osoby w podeszłym wieku:
U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono podobne średnie wartości parametrów farmakokinetycznych jak u młodych mężczyzn. U kobiet w podeszłym wieku obserwowano wyższe wartości AUC i dłuższy okres półtrwania leku niż u młodych osób obu płci. Średnia wartość klirensu osoczowego w stanie równowagi u osób w podeszłym wieku była nieco mniejsza w porównaniu z osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań przedklinicznych wynika, że profil bezpieczeństwa meloksykamu jest taki sam jak innych leków z grupy NLPZ: po długotrwałym podawaniu meloksykamu w dużych dawkach u dwóch gatunków zwierząt obserwowano owrzodzenia i nadżerki w przewodzie pokarmowym oraz martwicę brodawek nerkowych.

Badania dotyczące wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów z zastosowaniem doustnej drogi podania, wykazały zmniejszenie owulacji i zahamowanie implantacji oraz działanie embriotoksyczne (nasilona resorpcja) po dawkach toksycznych dla matek - 1mg/kg mc. i większych. Badania dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogennego działania substancji podawanej doustnie w dawce do 4 mg/kg mc. u szczurów i 80 mg/kg mc. u królików.

Zakres dawkowania w wyżej wymienionych badaniach był 5-cio do 10-cio krotnie większy od zalecanego (7,5-15 mg) w odniesieniu do dawkowania w mg/kg mc. (dla osoby o masie ciała 75 kg). Opisywano toksyczne działanie meloksykamu na płód w końcowym okresie ciąży wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn. Badania niekliniczne wskazują na obecność meloksykamu w mleku zwierząt karmiących. Nie stwierdzono mutagennego działania meloksykamu *in vitro* ani *in vivo*. W badaniach na szczurach i myszach nie stwierdzono rakotwórczego działania meloksykamu podawanego w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane klinicznie.

# 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu cytrynian
Krospowidon Typ A

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 szt. (1 blister po 10 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

US Pharmacia Sp. z o.o.
ul. Ziębicka 40
50 – 507 Wrocław

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22305

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 kwietnia 2020 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO