CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remolexam, 15 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 15 mg meloksykamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: produkt leczniczy Remolexam 15 mg zawiera 20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Remolexam 15 mg tabletki
Żółte, okrągłe, płaskie tabletki o ściętej krawędzi z linią podziału, o średnicy (8,0 ± 0,2) mm, wysokości (2,8 ± 0,4) mm. Marmurkowatość powierzchni jest dozwolona. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów.
Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Całkowitą dawkę dobową należy przyjąć jednorazowo, popijając wodą lub innym płynem, podczas posiłku. Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do zmniejszenia objawów (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.

- Zaostrzenia choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg raz na dobę. Jeśli to konieczne, przy braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg raz na dobę.
- Reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: 15 mg raz na dobę. W zależności od wyników leczenia, dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg raz na dobę.

NIE PRZEKRACZAĆ DAWKI 15 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 5.2)
Zalecana dawka w przypadku długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych powinni rozpocząć leczenie od dawki 7,5 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2)
U pacjentów dializowanych z ciężką niewydolnością nerek dawka nie powinna przekraczać 7,5 mg na dobę. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (tj. u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 25 ml/min). W przypadku pacjentów niedializowanych z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby, patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież:
Produkt leczniczy Remolexam, 15 mg, tabletki jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy istnieje w innych postaciach farmaceutycznych, które mogą być bardziej odpowiednie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, nadwrażliwość na substancję o podobnym działaniu np. leki z grupy NLPZ, kwas acetylosalicylowy. Meloksykamu nie należy stosować u pacjentów z objawami astmy, polipami nosa, obrzękiem naczynioruchowym lub pokrzywką po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ;
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, powiązane z uprzednim leczeniem NLPZ;
- czynna lub nawracająca choroba wrzodowa lub krwawienia w wywiadzie (dwa lub więcej oddzielnych epizodów potwierdzonego powstawania owrzodzeń lub krwawienia);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych;
- krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne zaburzenia krwawienia;
- ciężka niewydolność serca;
- trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6);
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat.

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 układ 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 korzyści terapeutyczne, a może doprowadzić do zwiększenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania meloksykamu wraz z innymi NLPZ, włącznie z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Meloksykam nie jest zalecany w leczeniu pacjentów wymagających łagodzenia ostrego bólu.
Jeśli po kilku dniach leczenia nie uzyska się poprawy, należy ponownie ocenić kliniczne korzyści leczenia.

Przed zastosowaniem leczenia meloksykamem należy upewnić się, że wszelkie podawane w wywiadzie przypadki zapalenia przełyku, żołądka i (lub) choroby wrzodowej zostały wyleczone. Należy rutynowo

zwracać uwagę na możliwość nawrotu tych chorób u pacjentów w trakcie leczenia meloksykamem, u których występowały one w wywiadzie.

Wpływ na układ pokarmowy
Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub ciężkimi 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 rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. 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 lekami 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 jakiekolwiek nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na wstępnych etapach leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności 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 warfaryna lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g w całkowitej dawce dobowej (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 jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ te choroby mogą ulec zaostrzeniu (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 kliniczne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi wyjściowo oraz zwłaszcza na początku leczenia meloksykamem.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym meloksykamu (szczególnie w dużych dawkach oraz w leczeniu długotrwałym), może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru 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 z zachowaniem rozwagi. 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 złuszczające zapalenie skóry, 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 ściśle kontrolowani w zakresie występowania reakcji skórnych. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje w pierwszych miesiącach leczenia. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych złuszczającego zapalenia skóry, SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych) lub jakichkolwiek innych objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie meloksykamu. Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji związane są z wczesną diagnozą i natychmiastowym zaprzestaniem stosowania jakichkolwiek leków mogących być przyczyną wystąpienia tych reakcji. Wczesne zaprzestanie stosowania leków związane jest z lepszym rokowaniem. U pacjentów, u których wystąpiło złuszczające zapalenie skóry, 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 w surowicy krwi lub zmiany innych parametrów charakteryzujących czynność wątroby jak również zwiększone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy krwi, a także inne zaburzenia laboratoryjne. 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.

Niewydolność 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. To działanie niepożądane jest zależne od dawki. W przypadku pacjentów, których dotyczą wymienione poniżej czynniki ryzyka, na początku leczenia lub po zwiększaniu dawki produktu leczniczego zalecana jest szczególna kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek:
- podeszły wiek;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, 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 ≥10 w skali Child-Pugh).

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 być większa niż 7,5 mg. Nie jest konieczna redukcja dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (tj. u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 25 ml/min).

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 punkt 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, wrażliwi lub osłabieni często gorzej znoszą działania niepożądane, 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 oraz serca często bywa zaburzona. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w szczególności krwawienia oraz perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

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

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

Produkt leczniczy Remolexam, 15 mg, tabletki zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.
Początek 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 w dawce ≥3g na dobę
Jednoczesne stosowanie meloksykamu (patrz punkt 4.4) z innymi lekami z grupy NLPZ w tym z kwasem acetylosalicylowym w dawkach ≥ 500 mg w dawce jednorazowej lub ≥ 3 g na dobę nie jest zalecane.

Kortykosteroidy (np. glikokortykosteroidy)
Jednoczesne stosowanie meloksykamu z kortykosteroidami wymaga ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym.

Leki przeciwzakrzepowe lub heparyna stosowana u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych
Znacznie zwiększone ryzyko krwawienia wskutek hamowania czynności płytek krwi i uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i leków przeciwzakrzepowych lub heparyny podawanej u pacjentów w podeszłym wieku lub w dawkach leczniczych. 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

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 krwi. 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. Dlatego 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 produkty lecznicze obniżające ciśnienie krwi (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 czynności nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

System terapeutyczny domaciczny
Stwierdzono, że leki z grupy NLPZ zmniejszają skuteczność systemu terapeutycznego domacicznego .Przypadki spadku skuteczności systemu terapeutycznego domacicznego spowodowanego przez NLPZ opisywano wcześniej, ale wymaga to dalszego potwierdzenia.

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

<u>Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ meloksykamu na farmakokinetykę innych leków</u>

Lit
Stwierdzono, że leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie eliminacji litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne. Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4). Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu krwi na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i przerwania leczenia meloksykamem.

Metotreksat
Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszyć 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/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 zarówno lek z grupy NLPZ jak i metotreksat

podawane są 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/tydzień), należy uwzględnić, że leczenie za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych może znacząco zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu (patrz powyżej). Patrz punkt 4.8.

Pemetreksed
W przypadku jednoczesnego stosowania meloksykamu i pemetreksedu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny w przedziale od 45 do 79 ml/min), 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, pacjenci powinni być dokładnie monitorowani, zwłaszcza w zakresie mielosupresji i działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min.) jednoczesne stosowanie meloksykamu i pemetreksedu nie jest zalecane.
U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥80 ml/min), dawki 15 mg meloksykamu mogą zmniejszać eliminację 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 prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥80 ml/min).

Interakcje farmakokinetyczne: Wpływ innych leków na farmakokinetykę meloksykamu

Cholestyramina
Cholestyramina przyspiesza eliminację 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.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie międzylekowych interakcji farmakokinetycznych w odniesieniu do jednoczesnego podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy, cymetydyny i digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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 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 Remolexam może powodować małowodzie wynikające z dysfunkcji nerek płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po odstawieniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.
Dlatego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać meloksykamu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku przyjmowania meloksykamu przez kobietę, która usiłuje zajść w

ciążę lub jest w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka produktu leczniczego powinna być możliwie mała, a okres leczenia możliwie krótki.
Po ekspozycji na Remolexam przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Remolexam należy odstawić w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą spowodować:
- u płodu:
- toksyczny wpływ na serce i płuca (przedwczesnym zwężeniem/zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);
- u matki i noworodka w końcowym okresie ciąży:
- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach produktu leczniczego,
- zahamowanie czynności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

Stosowanie meloksykamu jest zatem przeciwwskazane w trakcie trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Chociaż brak jest odpowiedniego doświadczenia z zastosowaniem meloksykamu, wiadomo, że produkty lecznicze z grupy NLPZ przenikają do mleka matki. Meloksykam nie jest zatem zalecany u kobiet karmiących piersią.

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 niewyraźnego widzenia lub zawrotów głowy, senności, 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 w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

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

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą układu 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, wzdęć, zaparć, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia błony śluzowej żołądka.

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reactions - SCARs): zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka - 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 codziennie w dawce dobowej 7,5 lub 15 mg przez okres do jednego roku.
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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b) Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:	niedokrwistość
Rzadko:	zaburzenia w morfologii krwi (w tym wzoru odsetkowego krwinek białych): leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki agranulocytozy (patrz część c).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub anafilaktoidalne
Częstość nieznana:	wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne

Rzadko:	zaburzenia nastroju, koszmary senne
Częstość nieznana:	stan splątania, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	ból głowy
Niezbyt często:	zawroty głowy, senność

Zaburzenia oka

Rzadko:	zaburzenia widzenia, z niewyraźnym widzeniem włącznie, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	zawroty głowy
Rzadko:	szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko:	kołatanie serca

Niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:	podwyższone ciśnienie krwi (patrz punkt 4.4), nagłe zaczerwienienia twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko:	wystąpienie napadów astmy w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy lub inny lek z grupy NLPZ.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie, wzdęcia, biegunka

Niezbyt często:	krwawienie z przewodu pokarmowego (również krwawienia utajone), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odbijanie się
Rzadko:	zapalenie jelita grubego, owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie przełyku
Bardzo rzadko:	perforacja przewodu pokarmowego

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).
Częstość nieznana: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często:	zaburzenia czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny)
Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka
Rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka
Bardzo rzadko:	reakcje pęcherzowe, rumień wielopostaciowy
Częstość nieznana:	reakcje nadwrażliwości na światło, trwały rumień (wykwit) polekowy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	zatrzymanie sodu i wody w organizmie, hiperkaliemia, (patrz punkt 4.4.), nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) stężenia mocznika w surowicy)
Bardzo rzadko:	ostra niewydolność nerek w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:	obrzęk, w tym obrzęk kończyn dolnych

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 4921 301, faks: +48 22 4921 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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 podczas podawania dawek terapeutycznych leków z grupy NLPZ.
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, Oksykamy Kod ATC: M01AC06

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, wykazującym działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Działanie przeciwzapalne meloksykamu zostało udowodnione na klasycznych modelach zapalenia. Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, dokładny mechanizm działania meloksykamu pozostaje nieznany. Jednakże, przynajmniej jeden sposób działania jest wspólny dla wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (włączając meloksykam): hamowanie biosyntezy prostaglandyn, znanych mediatorów procesów zapalnych.

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. Przy 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 pięciu do sześciu godzin odpowiednio w przypadku tabletek, kapsułek i zawiesiny doustnej. Wchłanianie meloksykamu, po podaniu doustnym w trakcie posiłku lub po równoczesnym podaniu nieorganicznych środków zobojętniających sok żołądkowy nie ulega zmianie.

Dystrybucja
Meloksykam bardzo silnie wiąże się z białkami osocza krwi, przede wszystkim 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 (od 7,5 do 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 leku.

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 w fazie eliminacji waha się od 13 do 25 godzin po podaniu doustnym, domięśniowym lub dożylnym. Całkowity klirens osoczowy wynosi około 7-12 ml/min 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 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, dlatego też wówczas nie należy przekraczać dobowej dawki 7,5 mg (patrz punkt 4.2).

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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z badań przedklinicznych wynika, że profil toksykologiczny 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 – 1 mg/kg i większych. Badanie dotyczące toksycznego wpływu meloksykamu na reprodukcję u szczurów i królików nie ujawniły teratogennego działania substancji podawanej doustnie w dawce do 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg 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 (dla osoby o masie ciała 75 kg). Opisywano toksyczne działanie meloksykamu na płód w końcowym okresie ciąży wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn. 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
Powidon K-17
Sodu cytrynian
Krospowidon (typ B)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki produktu leczniczego Remolexam są pakowane w blister z folii PVC/PVdC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10 lub 20 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24344

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.06.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO