

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEUTROL 7,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 7,5 mg di meloxicam

Eccipienti: lattosio (22,3 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda di colore giallo chiaro con impresso su un lato il logo aziendale e sull'altro il codice 59D/59D

La linea di frattura ha il solo scopo di consentire la rottura della compressa per facilitarne l'assunzione e non quello di dividerla in parti uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento sintomatico di breve durata di stati acuti dolorosi nell'osteoartrosi.
- Trattamento sintomatico a lungo termine dell'artrite reumatoide o della spondilite anchilosante.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

La dose totale giornaliera deve essere assunta in un'unica somministrazione, ingerita con acqua o altro liquido, durante i pasti.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). Il sollievo sintomatico del paziente e la risposta alla terapia devono essere ri-valutati periodicamente, soprattutto nei pazienti con osteoartrosi.

- *Stati acuti dolorosi nell'osteoartrosi*: 7,5 mg/die (una compressa da 7,5 mg).  
Se necessario, in assenza di miglioramento, la posologia può essere aumentata a 15 mg/die (due compresse da 7,5 mg).
- *Artrite reumatoide, spondilite anchilosante*: 15 mg/die (due compresse da 7,5 mg).  
(Vedere anche il paragrafo seguente "Particolari gruppi di pazienti")  
In funzione della risposta terapeutica, la dose può essere ridotta a 7,5 mg/die (una compressa da 7,5 mg).

NON SUPERARE LA DOSE DI 15 mg AL GIORNO.

#### Particolari gruppi di pazienti

*Pazienti anziani e pazienti ad elevato rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2):*

Nei pazienti anziani la dose raccomandata per il trattamento a lungo termine di artrite reumatoide e spondilite anchilosante è di 7,5 mg/die.

I pazienti ad elevato rischio di reazioni avverse devono iniziare la terapia con un dosaggio di 7,5 mg/die (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione renale (vedere paragrafo 5.2):*

Per pazienti dializzati affetti da grave insufficienza renale, non deve essere superata la posologia di 7,5 mg/die.

Non è necessario ridurre il dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (es. pazienti con livelli di clearance della creatinina superiori a 25 ml/min). (Per i pazienti non dializzati con grave insufficienza renale, vedere paragrafo 4.3)

*Compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2):*

Non è necessario ridurre il dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. (Per i pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa vedere paragrafo 4.3).

*Bambini e adolescenti:*

Leutrol 7,5 mg compresse è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

Questo medicinale è disponibile in altri dosaggi che possono essere più appropriati.

### **4.3 Controindicazioni**

Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:

- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6 “Fertilità, gravidanza e allattamento”);
- Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni;
- Ipersensibilità a meloxicam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ipersensibilità a sostanze con azione simile, es. antinfiammatori non steroidei (FANS), aspirina. Meloxicam non deve essere somministrato a pazienti che, in seguito all'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, hanno manifestato segni di asma, polipi nasali, edema angioneurotico o orticaria;
- Storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati ad una precedente terapia con FANS;
- Storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente o in atto (due o più episodi distinti, comprovati di ulcerazione o sanguinamento);
- Grave alterazione della funzionalità epatica;
- Pazienti con grave insufficienza renale non sottoposti a dialisi;
- Sanguinamento gastrointestinale, anamnesi di emorragia cerebrovascolare o altri episodi di sanguinamento;
- Severa insufficienza cardiaca.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

In caso di un insufficiente effetto terapeutico, la dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata, né si deve assumere in aggiunta un altro FANS, in quanto ciò può aumentare la tossicità, senza peraltro alcun vantaggio terapeutico dimostrato. L'utilizzo di meloxicam in associazione a FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2, deve essere evitato.

Meloxicam non è indicato per il trattamento di pazienti che richiedono sollievo dal dolore acuto.

Se non si verifica un miglioramento dopo diversi giorni, il beneficio clinico del trattamento deve essere rivalutato.

Prima di iniziare il trattamento con meloxicam va valutata ogni eventuale storia di esofagite, gastrite e/o ulcera peptica con lo scopo di accertare la relativa guarigione. Occorre controllare abitualmente la possibile insorgenza di recidive in seguito a trattamento con meloxicam in pazienti con tali precedenti.

#### Effetti gastrointestinali

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono stati riportati con l'utilizzo di tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi prodromi od una pregressa storia di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione aumenta insieme alla dose di FANS, in pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con il minor dosaggio disponibile. Deve essere presa in considerazione una terapia di associazione con agenti protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) per questi pazienti ed anche per quelli che assumono in concomitanza bassi dosaggi di aspirina od altri farmaci che analogamente aumentano il rischio gastrointestinale (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riportare ogni sintomo addominale insolito (soprattutto sanguinamento gastrointestinale) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

L'associazione con meloxicam non è raccomandata nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possano aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento quali l'eparina come trattamento o somministrata in geriatria, gli anticoagulanti come il warfarin o altri medicinali anti-infiammatori non steroidei, o l'acido acetilsalicilico somministrato a dosi  $\geq 500$  mg come singola somministrazione o  $\geq 3$  g come quantità totale giornaliera (vedere paragrafo 4.5).

Qualora si verifichi sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumano meloxicam, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché queste condizioni possono peggiorare (vedere paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati).

#### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Si raccomanda il monitoraggio clinico della pressione sanguigna per i pazienti a rischio al basale e particolarmente durante la fase iniziale del trattamento con meloxicam.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS incluso meloxicam (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per meloxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con meloxicam soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

#### Reazioni cutanee

Con l'uso di meloxicam sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio d'insorgenza di SJS e TEN si ha nel primo mese di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con meloxicam deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se, con l'uso di meloxicam, il paziente ha sviluppato SJS o TEN, meloxicam non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

#### Parametri di funzionalità epatica e renale

Come per la maggior parte dei FANS, sono stati occasionalmente osservati aumenti dei valori delle transaminasi sieriche, della bilirubina sierica o di altri parametri di funzionalità epatica, così come aumenti della creatinina sierica e della concentrazione ematica di azoto ureico e altre alterazioni di parametri di laboratorio. Nella maggior parte dei casi si è trattato di alterazioni lievi e transitorie. In caso di alterazioni significative o persistenti, si deve interrompere il trattamento con meloxicam e prescrivere esami appropriati.

**Insufficienza renale funzionale:** I FANS inibendo l'effetto vasodilatatore delle prostaglandine renali, possono indurre insufficienza renale funzionale per riduzione della filtrazione glomerulare. Questo evento avverso è dose dipendente. All'inizio del trattamento, o dopo un incremento di posologia, si raccomanda un attento controllo della diuresi e della funzionalità renale in pazienti con i seguenti fattori di rischio:

- Età avanzata
- Trattamenti concomitanti con farmaci quali ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sartani, diuretici (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)
- Iповolemia (indipendentemente dalla causa)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza renale
- Sindrome nefrotica
- Nefropatia in corso di Lupus nefropatico
- Grave disfunzione epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio di Child-Pugh ≥10)

In rari casi i FANS possono essere la causa di nefrite interstiziale, glomerulonefrite, necrosi renale midollare o sindrome nefrotica.

La dose di meloxicam in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio sottoposti ad emodialisi non deve essere superiore a 7,5 mg. Non è richiesta una riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (cioè in pazienti con clearance della creatinina superiore a 25 ml/min).

#### Ritenzione di sodio, potassio ed acqua

Con la somministrazione di FANS si possono verificare ritenzione di sodio, potassio ed acqua e interferenza con gli effetti natriuretici dei diuretici e inoltre calo dell'effetto antipertensivo dei medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Conseguentemente in pazienti sensibili edema, insufficienza cardiaca o ipertensione possono precipitare o peggiorare. È pertanto necessario un monitoraggio clinico per i pazienti a rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Iperkaliemia

L'iperkaliemia può essere favorita dal diabete o da terapie concomitanti che notoriamente aumentano la concentrazione di potassio nel sangue (vedere paragrafo 4.5). In questi casi deve essere effettuato un regolare controllo dei valori di potassio.

#### ***Associazione con pemetrexed***

Nei pazienti affetti da insufficienza renale lieve e moderata in terapia con pemetrexed, il trattamento con meloxicam deve essere interrotto per almeno 5 giorni prima, il giorno stesso e per almeno 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

#### Altre avvertenze e precauzioni

Le reazioni avverse sono spesso meno tollerate nei pazienti anziani, deboli o debilitati, che devono quindi essere mantenuti sotto stretto controllo. Come per gli altri FANS, è necessaria la massima prudenza nel trattamento di pazienti anziani, che spesso presentano alterazioni della funzionalità renale, epatica e cardiaca. I pazienti anziani presentano una maggior frequenza di reazioni avverse ai FANS soprattutto sanguinamento e perforazione gastrointestinali che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Meloxicam, come qualsiasi altro FANS, può celare i sintomi di una malattia infettiva in corso.

L'uso di meloxicam può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato alle donne che intendono concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo ad indagini per l'infertilità, l'eventualità di sospendere la terapia con meloxicam deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 4.6).

Le compresse di Leutrol 7,5 mg contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### ***Rischio relativo all'iperkaliemia***

Alcuni medicinali, o classi terapeutiche, possono promuovere l'iperkaliemia: sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, farmaci anti-infiammatori non steroidei, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim.

L'insorgenza dell'iperkaliemia può dipendere dall'associazione di più fattori.

Il rischio è maggiore quando i medicinali sopra menzionati sono somministrati insieme a meloxicam.

##### **Interazioni farmacodinamiche:**

##### **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e acido acetilsalicilico**

L'uso concomitante di meloxicam con altri FANS, acido acetilsalicilico a dosi  $\geq 500$  mg per singola somministrazione o  $\geq 3$  g come dose giornaliera totale non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

##### **Corticosteroidi (es. Glucocorticoidi)**

L'uso concomitante con corticosteroidi richiede cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento o di ulcera gastrointestinale.

##### **Anticoagulanti o eparina**

Il rischio di fenomeni emorragici aumenta notevolmente per effetto dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastroduodenale. I FANS possono aumentare gli effetti dei medicinali anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). Non è raccomandato l'uso concomitante di FANS e anticoagulanti o eparina somministrata in geriatria o a dosi curative (vedere paragrafo 4.4).

Negli altri casi di utilizzo di eparina (ad esempio dosi preventive) è richiesta cautela per un aumentato rischio di sanguinamento. Nei casi in cui non sia possibile evitare l'associazione, è indispensabile uno stretto monitoraggio dell'INR.

##### **Trombolitici ed antiplastrinici**

Aumento del rischio di sanguinamento per l'inibizione dell'attività delle piastrine e danno alla mucosa gastroduodenale.

##### **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)**

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale.

##### **Diuretici, ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II**

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per es. pazienti disidratati o anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Pertanto l'associazione deve essere somministrata con cautela soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo aver iniziato la terapia concomitante e poi periodicamente (vedere anche paragrafo 4.4).

##### **Altri antipertensivi (es. beta-bloccanti):**

Come per i precedenti medicinali antipertensivi, può verificarsi una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti (a causa dell'inibizione delle prostaglandine ad effetto vasodilatatorio).

##### **Inibitori della calcineurina (es. ciclosporina, tacrolimus):**

La tossicità renale degli inibitori della calcineurina può essere aumentata dai FANS attraverso un effetto renale mediato dalle prostaglandine. Durante il trattamento in associazione la funzionalità renale deve essere controllata. Si raccomanda un attento controllo della funzionalità renale, soprattutto nei pazienti anziani.

### **Deferasirox**

La somministrazione concomitante di meloxicam e deferasirox può aumentare il rischio di reazioni avverse gastrointestinali. Durante l'associazione di questi medicinali è necessario prestare cautela.

### Interazioni farmacocinetiche: Effetto di meloxicam sulla farmacocinetica di altri medicinali

#### **Litio**

È stato osservato che i FANS provocano un aumento dei livelli di litio (attraverso la diminuzione dell'escrezione renale del litio), che può raggiungere valori di tossicità. Il concomitante uso di FANS e litio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è necessaria la concentrazione plasmatica del litio deve essere regolarmente controllata all'inizio del trattamento, ogni qualvolta la posologia venga modificata e all'interruzione del trattamento con meloxicam.

#### **Metotressato**

I FANS possono ridurre la secrezione tubulare del metotressato aumentando in questo modo la concentrazione plasmatica del medesimo. Per questa ragione, ai pazienti cui vengono somministrate alte dosi (più di 15 mg/settimana) di metotressato non è raccomandato l'uso concomitante di FANS (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di interazione tra farmaci antinfiammatori non steroidei e metotressato deve essere preso in considerazione anche per i pazienti che ricevono basse dosi di metotressato, specialmente in quelli con una funzionalità renale compromessa. In caso di associazione si raccomanda uno stretto controllo della crasi ematica e della funzionalità renale. È necessaria la massima prudenza se FANS e metotressato in associazione vengono somministrati per un periodo di tre giorni; in tale caso può aumentare la concentrazione del metotressato a livello ematico e, quindi, la tossicità.

Sebbene non sia stata rilevata un'effettiva compromissione della farmacocinetica del metotressato (15 mg/settimana) con l'uso concomitante di meloxicam, è necessario tenere in considerazione che la tossicità del metotressato a livello ematico può essere amplificata dal trattamento con FANS (vedere sopra) (vedere paragrafo 4.8).

#### **Pemetrexed**

Per l'uso concomitante di meloxicam con pemetrexed in pazienti affetti da danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), il trattamento con meloxicam deve essere sospeso per 5 giorni prima, il giorno stesso e per 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed. Se l'uso combinato di pemetrexed e meloxicam è necessario, i pazienti devono essere strettamente monitorati, specialmente riguardo alla mielosoppressione e alle reazioni avverse gastrointestinali. La somministrazione concomitante di meloxicam e pemetrexed non è raccomandata in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 45 ml/min).

Nei pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  80 ml/min) dosi di meloxicam pari a 15 mg possono ridurre l'eliminazione di pemetrexed e, di conseguenza, aumentare l'incidenza degli effetti avversi di pemetrexed. Pertanto deve essere esercitata cautela quando si somministrano 15 mg di meloxicam in concomitanza con pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  80 ml/min).

### Interazioni farmacocinetiche: Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di meloxicam

#### **Colestiramina**

La colestiramina accelera l'eliminazione di meloxicam interrompendo la circolazione enteroepatica così che la clearance per meloxicam aumenta del 50% e l'emivita decresce a  $13 \pm 3$  ore. Questa interazione riveste un significato clinico.

La somministrazione concomitante di meloxicam e antiacidi, cimetidina e digossina non ha prodotto interazioni farmacocinetiche di rilievo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Fertilità*

L'uso di meloxicam, così come qualsiasi altro medicinale noto per inibire la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato alle donne che intendono concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo ad indagini per l'infertilità, l'eventualità di sospendere la terapia con meloxicam deve essere presa in considerazione.

#### *Gravidanza*

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionico/fetale. Dati derivanti da studi epidemiologici suggeriscono un incremento del rischio di aborto spontaneo, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è incrementato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con l'incremento della dose e della durata della terapia. Negli animali la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha determinato un aumento della perdita pre- e post- impianto e sono stati riportati effetti letali sull'embrione e sul feto. Inoltre è stato riportato un aumento della incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo di organogenesi. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza meloxicam non deve essere somministrato se non chiaramente necessario. Se meloxicam è somministrato a donne che intendano concepire o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità a livello cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può peggiorare fino a insufficienza renale con oligo-idroamniosi;

Alla fine della gravidanza, la madre e il neonato possono essere esposti ai seguenti rischi:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosaggi molto bassi;
- inibizione delle contrazioni uterine che possono determinare un ritardo o un prolungamento del travaglio di parto.

Di conseguenza la somministrazione di meloxicam è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza.

#### *Allattamento*

Sebbene non esista un'esperienza specifica su meloxicam, è noto che i FANS sono escreti nel latte materno. Per tale ragione non è raccomandato l'uso durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi specifici sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, in considerazione del profilo farmacodinamico e degli eventi avversi riportati, è probabile che meloxicam non eserciti affatto, o in modo trascurabile, un effetto su queste attività.

Tuttavia quando si verificano disturbi visivi, compresa visione offuscata, capogiri, stato di torpore, vertigini o altri disturbi del sistema nervoso centrale, è opportuno astenersi da guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **a) Descrizione Generale**

**Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).**

**In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.**

**Gli eventi avversi più comunemente riportati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcera peptica, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali soprattutto nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione della colite e morbo di Crohn's**

(vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati in seguito alla somministrazione. La gastrite è stata riportata meno frequentemente.

Sono stati riportati gravi effetti indesiderati cutanei (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR): sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze sotto elencate si basano sulla corrispondente frequenza degli eventi avversi riportati in 27 studi clinici con una durata di trattamento di almeno 14 giorni. Le informazioni si basano su studi clinici condotti su 15.197 pazienti che sono stati trattati con dosi giornaliere di 7,5 o 15 mg di meloxicam come compresse o capsule, per un periodo fino ad un anno.

Sono incluse le reazioni avverse emerse dai report ricevuti in relazione alla somministrazione del medicinale commercializzato.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza secondo la seguente scala convenzionale: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **b) Tabella delle reazioni avverse**

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Alterazioni della crasi ematica (inclusa la conta differenziale dei globuli bianchi) leucocitopenia, trombocitopenia

Molto raro: Sono stati riportati casi di agranulocitosi (vedere sezione c)

##### Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazioni allergiche all'infuori di reazioni anafilattiche o anafilattoidi

Non nota: Reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi

##### Disturbi psichiatrici

Raro: Alterazione dell'umore, incubi

Non nota: Stato confusionale, disorientamento

##### Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Non comune: Vertigini, torpore

##### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi visivi compresa visione offuscata, congiuntivite

##### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Raro: Tinnitus

##### Patologie cardiache

Raro: Palpitazioni

È stata riportata insufficienza cardiaca in associazione al trattamento con i FANS.

##### Patologie vascolari

Non comune: Aumento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4), vampate

##### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: Insorgenza di attacchi d'asma in alcuni individui allergici all'aspirina o ad altri FANS

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: eventi avversi gastrointestinali come dispepsia, nausea, vomito, dolori addominali, stipsi, flatulenza, diarrea

Non comune: Sanguinamento gastrointestinale occulto o macroscopico, stomatite, gastrite, eruttazione



Raro: Colite, ulcera gastroduodenale, esofagite  
Molto raro: Perforazione gastrointestinale

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione possono talvolta essere gravi e potenzialmente fatali specie nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie epatobiliari

Non comune: Disturbo della funzionalità epatica (es. aumento delle transaminasi o bilirubina)  
Molto raro: Epatite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Angioedema, prurito, rash cutaneo  
Raro: Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) come la sindrome di Steven-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), orticaria  
Molto raro: Dermatite bollosa, eritema multiforme  
Non nota: Reazioni di fotosensibilizzazione

#### Patologie renali e urinarie

Non comune: Ritenzione di sodio e idrica, [iperkaliemia](#) (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e paragrafo 4.5), test alterati di funzionalità renale (aumento della creatinina nel siero e/o urea nel siero)  
Molto raro: Insufficienza renale acuta in pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema incluso edema agli arti inferiori

#### **c) Informazioni relative a reazioni avverse individuali gravi e/o frequentemente osservate**

Sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi in pazienti trattati con meloxicam in associazione ad altri medicinali potenzialmente mielotossici (vedere paragrafo 4.5).

#### **d) Reazioni avverse che non sono ancora state osservate in relazione al prodotto, ma che sono generalmente attribuibili agli altri componenti della stessa classe**

Lesione organica renale che può portare a insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi molto rari di nefrite interstiziale, necrosi acuta tubulare, sindrome nefrotica e necrosi papillare (vedere paragrafo 4.4).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi conseguenti al sovradosaggio acuto di FANS sono solitamente limitati a letargia, torpore, nausea, vomito e dolore epigastrico e sono generalmente reversibili con un trattamento di supporto. Può verificarsi sanguinamento gastrointestinale. Una grave intossicazione può indurre ipertensione, insufficienza renale acuta, disfunzione epatica, depressione respiratoria, coma, convulsioni, collasso cardiovascolare ed arresto cardiaco. Sono state riportate reazioni anafilattoidi a dosaggi terapeutici di FANS e possono verificarsi in seguito a sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio da FANS, i pazienti devono essere sottoposti a terapia sintomatica e di supporto. Uno studio clinico ha dimostrato che 4 g di colestiramina somministrati per via orale tre volte al giorno accelerano l'eliminazione di meloxicam.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci Antinfiammatori non Steroidei, Oxicam  
Codice ATC: M 01AC06

Meloxicam è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) della famiglia degli oxicam, che possiede attività antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche.

L'attività antinfiammatoria di meloxicam è stata dimostrata nei modelli classici dell'infiammazione. Come per gli altri FANS, non è noto il preciso meccanismo di azione. Tuttavia, c'è almeno un comune meccanismo d'azione condiviso da tutti i FANS (incluso meloxicam): l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, noti mediatori dell'infiammazione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Meloxicam è ben assorbito nel tratto gastrointestinale, ciò determina un'elevata biodisponibilità assoluta pari a circa il 90% dopo somministrazione orale (capsule). La medesima biodisponibilità è stata dimostrata dopo l'assunzione di compresse, sospensione orale e capsule.

Dopo somministrazione singola di meloxicam, la mediana delle concentrazioni plasmatiche massime è raggiunta entro 2 ore con la sospensione ed entro 5-6 ore con le forme orali solide (capsule e compresse).

Con dosaggio multiplo, le condizioni di steady state sono state raggiunte entro 3-5 giorni. La monosomministrazione giornaliera determina concentrazioni plasmatiche medie del medicinale con una fluttuazione valle-picco relativamente modesta, rispettivamente nel range terapeutico di 0,4 – 1,0 µg/ml per il dosaggio di 7,5 mg e 0,8–2,0 µg/ml per il dosaggio di 15 mg (rispettivamente  $C_{min}$  e  $C_{max}$  allo steady state).

La media delle concentrazioni plasmatiche massime di meloxicam allo steady state sono raggiunte entro cinque o sei ore, rispettivamente per le compresse, le capsule e per la sospensione orale, rispettivamente.

L'assorbimento di meloxicam, dopo somministrazione orale, non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo o dall'utilizzo di antiacidi inorganici.

### **Distribuzione**

Meloxicam si lega fortemente alle proteine plasmatiche, essenzialmente all'albumina (99%). Meloxicam penetra in quantità elevata nel liquido sinoviale raggiungendo concentrazioni in loco pari circa alla metà di quelle plasmatiche.

Il volume di distribuzione è basso, cioè circa 11 l dopo somministrazione i.m. o e.v. e mostra variabilità interindividuale nell'ordine del 7-20%. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale di dosi multiple di meloxicam (da 7,5 a 15 mg) è circa 16 l con varianza compresa tra l'11 ed il 32%.

### **Biotrasformazione**

Meloxicam subisce un'estesa biotrasformazione a livello epatico. Nelle urine sono stati identificati quattro diversi metaboliti di meloxicam, tutti farmacodinamicamente inattivi. Il metabolita principale, 5'-carbossimeloxicam (60% della dose), si forma per ossidazione del metabolita intermedio 5'-idrossimetilmeloxicam, che, a sua volta, è escreto in misura inferiore (9% della dose). Gli studi in vitro suggeriscono che il CYP2C9 riveste un ruolo importante in questo percorso metabolico con un contributo minore dall'isoenzima CYP3A4. L'attività della perossidasi del paziente è probabilmente responsabile della formazione degli altri due metaboliti, che rappresentano rispettivamente il 16% e il 4% della dose totale somministrata.

### **Eliminazione**

Meloxicam è escreto principalmente sotto forma di metaboliti e si trova in pari misura nelle feci e nelle urine. Meno del 5% della dose giornaliera è eliminata in forma immodificata nelle feci, mentre solo tracce sono eliminate nelle urine.

L'emivita media di eliminazione varia tra 13 e 25 ore dopo somministrazione orale, i.m. e e.v.

La clearance plasmatica totale è di circa 7-12 ml/min dopo singola dose somministrata per via orale, endovenosa o rettale.

### **Linearità/non linearità**

Meloxicam dimostra una farmacocinetica lineare in un range di dose terapeutica di 7,5 mg/15 mg dopo somministrazione orale o intramuscolare.

## **Particolari gruppi di pazienti**

### *Pazienti con insufficienza renale/epatica*

I parametri di farmacocinetica di meloxicam non risultano significativamente modificati nei soggetti con insufficienza renale o epatica di grado lieve o moderato. I soggetti con moderata compromissione renale hanno mostrato una clearance totale del farmaco significativamente più elevata. Nei pazienti con insufficienza renale terminale si è osservata una diminuzione del legame proteico.

Nell'insufficienza renale terminale l'aumento del volume di distribuzione può determinare concentrazioni maggiori di meloxicam libero, pertanto la posologia giornaliera di 7,5 mg non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

I soggetti anziani di sesso maschile hanno mostrato parametri farmacocinetici medi simili a quelli di soggetti giovani di sesso maschile. Pazienti anziane hanno mostrato valori di AUC più elevati ed emivita di eliminazione prolungata rispetto a quelli di soggetti giovani di entrambi i sessi.

La clearance plasmatica media allo steady state nei soggetti anziani è risultata leggermente inferiore a quella riscontrata negli individui più giovani.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici il profilo tossicologico di meloxicam è risultato identico a quello degli altri FANS: negli studi di tossicità cronica, ulcere ed erosioni gastrointestinali, necrosi delle papille renali sono comparse a dosi elevate in due specie di animali.

Studi di tossicità riproduttiva per via orale hanno mostrato una diminuzione dell'ovulazione e un'inibizione dell'impianto ed effetti embriotossici (aumento dei riassorbimenti) a dosaggi materno-tossici di 1 mg/kg/die e maggiori nel ratto. Studi sulla tossicità riproduttiva, effettuati su ratti e conigli non hanno rivelato teratogenicità fino a dosi pari a 4 mg/kg nei ratti e 80 mg/kg nei conigli.

I dosaggi interessati superavano da 10 a 5 volte la dose clinica (7,5-15 mg) calcolata sulla base della dose espressa in mg/kg (per una persona di 75 kg). Come per tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, sono stati descritti effetti fetotossici al termine della gestazione. Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno, né in vitro né in vivo.

Nel ratto e nel topo, cui sono state somministrate dosi molto superiori a quelle utilizzate nell'uomo, non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone K25, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Alluminio da 10 e 30 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Via Lorenzini, 8  
20139 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 compresse AIC n. 034280065

30 compresse AIC n. 034280053

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

01.04.1999 / 08.05.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEUTROL 15 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 15 mg di meloxicam

Eccipienti: lattosio (19,0 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa rotonda di colore giallo chiaro con impresso su un lato il logo aziendale e sull'altro il codice 77C/77C.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento sintomatico di breve durata di stati acuti dolorosi nell'osteoartrosi
- Trattamento sintomatico a lungo termine dell'artrite reumatoide o della spondilite anchilosante.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Uso orale

La dose totale giornaliera deve essere assunta in un'unica somministrazione, ingerita con acqua o altro liquido, durante i pasti.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). Il sollievo sintomatico del paziente e la risposta alla terapia devono essere ri-valutati periodicamente, soprattutto nei pazienti con osteoartrosi.

- *Stati acuti dolorosi nell'osteoartrosi*: mezza compressa al giorno (7,5 mg/die). Se necessario, in assenza di miglioramento, la posologia può essere aumentata ad una compressa al giorno (15 mg/die).
- *Artrite reumatoide, spondilite anchilosante*: una compressa al giorno (15 mg/die). (Vedere anche il paragrafo seguente "Particolari gruppi di pazienti")

In funzione della risposta terapeutica, la dose può essere ridotta a mezza compressa al giorno (7,5 mg/die).

NON SUPERARE LA DOSE DI 15 mg AL GIORNO.

Particolari gruppi di pazienti

*Pazienti anziani e pazienti ad elevato rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2):*

Nei pazienti anziani la dose raccomandata per il trattamento a lungo termine di artrite reumatoide e spondilite anchilosante è di 7,5 mg/die.

I pazienti ad elevato rischio di reazioni avverse devono iniziare la terapia con un dosaggio di 7,5 mg/die (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione renale (vedere paragrafo 5.2):*

Per pazienti dializzati affetti da grave insufficienza renale, non deve essere superata la posologia di 7,5 mg/die.

Non è necessario ridurre il dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (es. pazienti con livelli di clearance della creatinina superiori a 25 ml/min). (Per i pazienti non dializzati con grave insufficienza renale, vedere paragrafo 4.3)

*Compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2):*

Non è necessario ridurre il dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Per i pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa vedere paragrafo 4.3).

*Bambini e adolescenti:*

Leutrol 15 mg compresse è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

Questo medicinale è disponibile in altri dosaggi che possono essere più appropriati.

### **4.3 Controindicazioni**

Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:

- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento");
- Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni;
- Ipersensibilità a meloxicam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ipersensibilità a sostanze con azione simile, es. antinfiammatori non steroidei (FANS), aspirina. Meloxicam non deve essere somministrato a pazienti che, in seguito all'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS, hanno manifestato segni di asma, polipi nasali, edema angioneurotico o orticaria;
- Storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlati ad una precedente terapia con FANS;
- Storia di ulcera gastrointestinale/emorragia ricorrente o in atto (due o più episodi distinti, comprovati di ulcerazione o sanguinamento);
- Grave alterazione della funzionalità epatica;
- Pazienti con grave insufficienza renale non sottoposti a dialisi;
- Sanguinamento gastrointestinale, anamnesi di emorragia cerebrovascolare o altri episodi di sanguinamento;
- Severa insufficienza cardiaca.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

In caso di un insufficiente effetto terapeutico, la dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata, né si deve assumere in aggiunta un altro FANS, in quanto ciò può aumentare la tossicità, senza peraltro alcun vantaggio terapeutico dimostrato. L'utilizzo di meloxicam in associazione a FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2, deve essere evitato.

Meloxicam non è indicato per il trattamento di pazienti che richiedono sollievo dal dolore acuto.

Se non si verifica un miglioramento dopo diversi giorni, il beneficio clinico del trattamento deve essere rivalutato.

Prima di iniziare il trattamento con meloxicam va valutata ogni eventuale storia di esofagite, gastrite e/o ulcera peptica con lo scopo di accertare la relativa guarigione. Occorre controllare abitualmente la possibile insorgenza di recidive in seguito a trattamento con meloxicam in pazienti con tali precedenti.

#### Effetti gastrointestinali

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali, sono stati riportati con l'utilizzo di tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi prodromi od una pregressa storia di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione aumenta insieme alla dose di FANS, in pazienti con storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con il minor dosaggio disponibile. Deve essere presa in considerazione una terapia di associazione con agenti protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) per questi pazienti ed anche per quelli che assumono in concomitanza bassi dosaggi di aspirina od altri farmaci che analogamente aumentano il rischio gastrointestinale (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare se anziani, devono riportare ogni sintomo addominale insolito (soprattutto sanguinamento gastrointestinale) specialmente nelle fasi iniziali del trattamento.

L'associazione con meloxicam non è raccomandata nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possano aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento quali l'eparina come trattamento o somministrata in geriatria, gli anticoagulanti come il warfarin altri medicinali anti-infiammatori non steroidei, o l'acido acetilsalicilico somministrato a dosi  $\geq 500$  mg come singola somministrazione o  $\geq 3$  g come quantità totale giornaliera (vedere paragrafo 4.5).

Qualora si verifichi sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumano meloxicam, il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché queste condizioni possono peggiorare (vedere paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati)

#### Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Si raccomanda il monitoraggio clinico della pressione sanguigna per i pazienti a rischio al basale e particolarmente durante la fase iniziale del trattamento con meloxicam.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS incluso meloxicam (specialmente

ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per meloxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con meloxicam soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

#### Reazioni cutanee

Con l'uso di meloxicam sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio d'insorgenza di SJS e TEN si ha nel primo mese di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Leutrol deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se, con l'uso di meloxicam, il paziente ha sviluppato SJS o TEN, meloxicam non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

#### Parametri di funzionalità epatica e renale

Come per la maggior parte dei FANS, sono stati occasionalmente osservati aumenti dei valori delle transaminasi sieriche, della bilirubina sierica o di altri parametri di funzionalità epatica, così come aumenti della creatinina sierica e della concentrazione ematica di azoto ureico e altre alterazioni di parametri di laboratorio. Nella maggior parte dei casi si è trattato di alterazioni lievi e transitorie. In caso di alterazioni significative o persistenti, si deve interrompere il trattamento con meloxicam e prescrivere esami appropriati.

#### Insufficienza renale funzionale

I FANS inibendo l'effetto vasodilatatore delle prostaglandine renali, possono indurre insufficienza renale funzionale per riduzione della filtrazione glomerulare. Questo evento avverso è dose dipendente. All'inizio del trattamento, o dopo un incremento di posologia, si raccomanda un attento controllo della diuresi e della funzionalità renale in pazienti con i seguenti fattori di rischio:

- Età avanzata
- Trattamenti concomitanti con farmaci quali ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sartani, diuretici (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)
- Ipovolemia (indipendentemente dalla causa)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza renale
- Sindrome nefrotica
- Nefropatia in corso di Lupus nefropatico
- Grave disfunzione epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio di Child-Pugh ≥10)



In rari casi i FANS possono essere la causa di nefrite interstiziale, glomerulonefrite, necrosi renale midollare o sindrome nefrotica.

La dose di meloxicam in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio, sottoposti ad emodialisi non deve essere superiore a 7,5 mg. Non è richiesta una riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (cioè in pazienti con clearance della creatinina superiore a 25 ml/min).

#### Ritenzione di sodio, potassio ed acqua

Con la somministrazione di FANS si possono verificare ritenzione di sodio, potassio ed acqua e interferenza con gli effetti natriuretici dei diuretici e inoltre calo dell'effetto antipertensivo dei medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Conseguentemente in pazienti sensibili edema, insufficienza cardiaca o ipertensione possono precipitare o peggiorare. È pertanto necessario un monitoraggio clinico per i pazienti a rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

#### Iperkaliemia

L'iperkaliemia può essere favorita dal diabete o da terapie concomitanti che notoriamente aumentano la concentrazione di potassio nel sangue (vedere paragrafo 4.5). In questi casi deve essere effettuato un regolare controllo dei valori di potassio.

#### **Associazione con pemetrexed**

Nei pazienti affetti da insufficienza renale lieve e moderata in terapia con pemetrexed, il trattamento con meloxicam deve essere interrotto per almeno 5 giorni prima, il giorno stesso e per almeno 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.5).

#### Altre avvertenze e precauzioni

Le reazioni avverse sono spesso meno tollerate nei pazienti anziani, deboli o debilitati, che devono quindi essere mantenuti sotto stretto controllo. Come per gli altri FANS, è necessaria la massima prudenza nel trattamento di pazienti anziani, che spesso presentano alterazioni della funzionalità renale, epatica e cardiaca. I pazienti anziani presentano una maggior frequenza di reazioni avverse ai FANS soprattutto sanguinamento e perforazione gastrointestinali che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Meloxicam, come qualsiasi altro FANS, può celare i sintomi di una malattia infettiva in corso.

L'uso di meloxicam può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato alle donne che intendono concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo ad indagini per l'infertilità, l'eventualità di sospendere la terapia con meloxicam deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 4.6).

Le compresse di Leutrol 15 mg contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

#### **Rischio relativo all'iperkaliemia**

Alcuni medicinali, o classi terapeutiche, possono promuovere l'iperkaliemia: sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, farmaci anti-

infiammatori non steroidei, eparine (a basso peso molecolare o non frazionate), ciclosporina, tacrolimus e trimetoprim.

L'insorgenza dell'iperkaliemia può dipendere dall'associazione di più fattori.

Il rischio è maggiore quando i medicinali sopra menzionati sono somministrati insieme a meloxicam.

#### Interazioni farmacodinamiche:

##### **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e acido acetilsalicilico**

L'uso concomitante di meloxicam con altri FANS, acido acetilsalicilico a dosi  $\geq 500$  mg per singola somministrazione o  $\geq 3$  g come dose giornaliera totale non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

##### **Corticosteroidi (es. Glucocorticoidi)**

L'uso concomitante con corticosteroidi richiede cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento o di ulcera gastrointestinale.

##### **Anticoagulanti o eparina**

Il rischio di fenomeni emorragici aumenta notevolmente per effetto dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno alla mucosa gastroduodenale. I FANS possono aumentare gli effetti dei medicinali anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4). Non è raccomandato l'uso concomitante di FANS e anticoagulanti o eparina somministrata in geriatria o a dosi curative (vedere paragrafo 4.4).

Negli altri casi di utilizzo di eparina (ad esempio dosi preventive) è richiesta cautela per un aumentato rischio di sanguinamento. Nei casi in cui non sia possibile evitare l'associazione, è indispensabile uno stretto monitoraggio dell'INR.

##### **Trombolitici ed antiplastrinici**

Aumento del rischio di sanguinamento per l'inibizione dell'attività delle piastrine e danno alla mucosa gastroduodenale.

##### **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)**

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale.

##### **Diuretici, ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II**

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per es. pazienti disidratati o anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Pertanto l'associazione deve essere somministrata con cautela soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo avere iniziato la terapia concomitante e poi periodicamente (vedere anche paragrafo 4.4).

##### **Altri antipertensivi (es. beta-bloccanti)**

Come per i precedenti medicinali antipertensivi, può verificarsi una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti (a causa dell'inibizione delle prostaglandine ad effetto vasodilatatorio).

##### **Inibitori della calcineurina (es. ciclosporina, tacrolimus)**

La tossicità renale degli inibitori della calcineurina può essere aumentata dai FANS attraverso un effetto renale mediato dalle prostaglandine. Durante il trattamento in

associazione la funzionalità renale deve essere controllata. Si raccomanda un attento controllo della funzionalità renale, soprattutto nei pazienti anziani.

### **Deferasirox**

La somministrazione concomitante di meloxicam e deferasirox può aumentare il rischio di reazioni avverse gastrointestinali. Durante l'associazione di questi medicinali è necessario prestare cautela.

### Interazioni farmacocinetiche: Effetto di meloxicam sulla farmacocinetica di altri medicinali

#### **Litio**

È stato osservato che i FANS provocano un aumento dei livelli di litio (attraverso la diminuzione dell'escrezione renale del litio), che può raggiungere valori di tossicità. Il concomitante uso di FANS e litio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è necessaria la concentrazione plasmatica del litio deve essere regolarmente controllata all'inizio del trattamento, ogni qualvolta la posologia venga modificata e all'interruzione del trattamento con meloxicam.

#### **Metotressato**

I FANS possono ridurre la secrezione tubulare del metotressato aumentando in questo modo la concentrazione plasmatica del medesimo. Per questa ragione, ai pazienti cui vengono somministrate alte dosi (più di 15 mg/settimana) di metotressato non è raccomandato l'uso concomitante di FANS (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di interazione tra farmaci antinfiammatori non steroidei e metotressato deve essere preso in considerazione anche per i pazienti che ricevono basse dosi di metotressato, specialmente in quelli con una funzionalità renale compromessa. In caso di associazione si raccomanda uno stretto controllo della crasi ematica e della funzionalità renale. È necessaria la massima prudenza se FANS e metotressato in associazione vengono somministrati per un periodo di tre giorni; in tale caso può aumentare la concentrazione del metotressato a livello ematico e, quindi, la tossicità.

Sebbene non sia stata rilevata un'effettiva compromissione della farmacocinetica del metotressato (15 mg/settimana) con l'uso concomitante di meloxicam, è necessario tenere in considerazione che la tossicità del metotressato a livello ematico può essere amplificata dal trattamento con FANS (vedere sopra) (vedere paragrafo 4.8).

#### **Pemetrexed**

Per l'uso concomitante di meloxicam con pemetrexed in pazienti affetti da danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min), il trattamento con meloxicam deve essere sospeso per 5 giorni prima, il giorno stesso e per 2 giorni dopo la somministrazione di pemetrexed. Se l'uso combinato di pemetrexed e meloxicam è necessario, i pazienti devono essere strettamente monitorati, specialmente riguardo alla mielosoppressione e alle reazioni avverse gastrointestinali. La somministrazione concomitante di meloxicam e pemetrexed non è raccomandata in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 45 ml/min).

Nei pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  80 ml/min) dosi di meloxicam pari a 15 mg possono ridurre l'eliminazione di pemetrexed e, di conseguenza, aumentare l'incidenza degli effetti avversi di pemetrexed. Pertanto deve essere esercitata cautela quando si somministrano 15 mg di meloxicam in concomitanza con pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  80 ml/min).

### Interazioni farmacocinetiche: Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di meloxicam

#### **Colestiramina**

La colestiramina accelera l'eliminazione di meloxicam interrompendo la circolazione enteroepatica così che la clearance per meloxicam aumenta del 50% e l'emivita decresce a  $13 \pm 3$  ore. Questa interazione riveste un significato clinico.

La somministrazione concomitante di meloxicam e antiacidi, cimetidina e digossina non ha prodotto interazioni farmacocinetiche di rilievo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Fertilità*

L'uso di meloxicam, così come qualsiasi altro medicinale noto per inibire la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato alle donne che intendono concepire. Nelle donne che presentano difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo ad indagini per l'infertilità, l'eventualità di sospendere la terapia con meloxicam deve essere presa in considerazione.

##### *Gravidanza*

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. Dati derivanti da studi epidemiologici suggeriscono un incremento del rischio di aborto spontaneo, di malformazioni cardiache e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è incrementato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con l'incremento della dose e della durata della terapia. Negli animali la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha determinato un aumento della perdita pre- e post- impianto e sono stati riportati effetti letali sull'embrione e sul feto. Inoltre è stato riportato un aumento della incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo di organogenesi. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza meloxicam non deve essere somministrato se non chiaramente necessario. Se meloxicam è somministrato a donne che intendano concepire o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità a livello cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può peggiorare fino a insufficienza renale con oligo-idroamniosi;

Alla fine della gravidanza, la madre e il neonato possono essere esposti ai seguenti rischi:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosaggi molto bassi;
- inibizione delle contrazioni uterine che possono determinare un ritardo o un prolungamento del travaglio di parto.

Di conseguenza la somministrazione di meloxicam è controindicata durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### *Allattamento*

Sebbene non esista un'esperienza specifica su meloxicam, è noto che i FANS sono escreti nel latte materno. Per tale ragione, non è raccomandato l'uso durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi specifici sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, in considerazione del profilo farmacodinamico e degli eventi avversi riportati, è probabile che meloxicam non eserciti affatto, o in modo trascurabile, un effetto su queste attività.

Tuttavia quando si verificano disturbi visivi, inclusa visione offuscata, capogiri, stato di torpore, vertigini o altri disturbi del sistema nervoso centrale, è opportuno astenersi da guidare veicoli e usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **a) Descrizione Generale**

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

**Gli eventi avversi più comunemente riportati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcera peptica, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali soprattutto nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, esacerbazione della colite e morbo di Crohn's (vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati in seguito alla somministrazione. La gastrite è stata riportata meno frequentemente.**

**Sono stati riportati gravi effetti indesiderati cutanei (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR): sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).**

**Le frequenze sotto elencate si basano sulla corrispondente frequenza degli eventi avversi riportati in 27 studi clinici con una durata di trattamento di almeno 14 giorni. Le informazioni si basano su studi clinici condotti su 15.197 pazienti che sono stati trattati con dosi giornaliere di 7,5 o 15 mg di meloxicam come compresse o capsule, per un periodo fino ad un anno.**

**Sono incluse le reazioni avverse emerse dai report ricevuti in relazione alla somministrazione del medicinale commercializzato.**

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza secondo la seguente scala convenzionale:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **b) Tabella delle reazioni avverse**

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Alterazioni della crasi ematica (inclusa la conta differenziale dei globuli bianchi) leucocitopenia, trombocitopenia

Molto raro: Sono stati riportati casi di agranulocitosi (vedere sezione c)

#### Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Reazioni allergiche all'infuori di reazioni anafilattiche o anafilattoidi

Non nota: Reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi

#### Disturbi psichiatrici

Raro: Alterazione dell'umore, incubi

Non nota: Stato confusionale, disorientamento

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Non comune: Vertigini, torpore

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi visivi compresa visione offuscata, congiuntivite

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Raro: Tinnitus

#### Patologie cardiache

Raro: Palpitazioni

É stata riportata insufficienza cardiaca in associazione al trattamento con i FANS.

#### Patologie vascolari

Non comune: Aumento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4), vampate

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: Insorgenza di attacchi d'asma in alcuni individui allergici all'aspirina o ad altri FANS

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: eventi avversi gastrointestinali come dispepsia, nausea, vomito, dolori addominali, stipsi, flatulenza, diarrea

Non comune: Sanguinamento gastrointestinale occulto o macroscopico, stomatite, gastrite, eruttazione

Raro: Colite, ulcera gastroduodenale, esofagite

Molto raro: Perforazione gastrointestinale

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione possono talvolta essere gravi e potenzialmente fatali specie nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie epatobiliari

Non comune: Disturbo della funzionalità epatica (es. aumento delle transaminasi o bilirubina)

Molto raro: Epatite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Angioedema, prurito, rash cutaneo

Raro: Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) come la sindrome di Steven-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), orticaria

Molto raro: Dermatite bollosa, eritema multiforme

Non nota: Reazioni di fotosensibilizzazione

#### Patologie renali e urinarie

Non comune: Ritenzione di sodio e idrica, iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e paragrafo 4.5), test alterati di funzionalità renale (aumento della creatinina nel siero e/o urea nel siero).

Molto raro: Insufficienza renale acuta in pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema incluso edema agli arti inferiori

### **c) Informazioni relative a reazioni avverse individuali gravi e/o frequentemente osservate**

Sono stati riportati casi molto rari di agranulocitosi in pazienti trattati con meloxicam in associazione ad altri medicinali potenzialmente mielotossici (vedere paragrafo 4.5).

### **d) Reazioni avverse che non sono ancora state osservate in relazione al prodotto, ma che sono generalmente attribuibili agli altri componenti della stessa classe**

Lesione organica renale che può portare a insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi molto rari di nefrite interstiziale, necrosi acuta tubulare, sindrome nefrotica e necrosi papillare (vedere paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi conseguenti al sovradosaggio acuto di FANS sono solitamente limitati a letargia, torpore, nausea, vomito e dolore epigastrico e sono generalmente reversibili con un trattamento di supporto. Può verificarsi sanguinamento gastrointestinale. Una grave intossicazione può indurre ipertensione, insufficienza renale acuta, disfunzione epatica, depressione respiratoria, coma, convulsioni, collasso cardiovascolare ed arresto cardiaco. Sono state riportate reazioni anafilattoidi a dosaggi terapeutici di FANS e possono verificarsi in seguito a sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio da FANS, i pazienti devono essere sottoposti a terapia sintomatica e di supporto. Uno studio clinico ha dimostrato che 4 g di colestiramina somministrati per via orale tre volte al giorno accelerano l'eliminazione di meloxicam.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci Antinfiammatori non Steroidei, Oxicam  
Codice ATC: M01AC06

Meloxicam è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) della famiglia degli oxicam, che possiede attività antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche.

L'attività antinfiammatoria di meloxicam è stata dimostrata nei modelli classici dell'infiammazione. Come per gli altri FANS, non è noto il preciso meccanismo di azione. Tuttavia, c'è almeno un comune meccanismo d'azione condiviso da tutti i FANS (incluso meloxicam): l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, noti mediatori dell'infiammazione.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Meloxicam è ben assorbito nel tratto gastrointestinale, ciò determina un'elevata biodisponibilità assoluta pari a circa il 90% dopo somministrazione orale (capsule). La medesima biodisponibilità è stata dimostrata dopo l'assunzione di compresse, sospensione orale e capsule.

Dopo somministrazione singola di meloxicam, la mediana delle concentrazioni plasmatiche massime è raggiunta entro 2 ore con la sospensione ed entro 5-6 ore con le forme orali solide (capsule e compresse).

Con dosaggio multiplo, le condizioni di steady state sono state raggiunte entro 3-5 giorni. La monosomministrazione giornaliera determina concentrazioni plasmatiche medie del medicinale con una fluttuazione valle-picco relativamente modesta, rispettivamente nel range terapeutico di 0,4 – 1,0 µg/ml per il dosaggio di 7,5 mg e 0,8–2,0 µg/ml per il dosaggio di 15 mg (rispettivamente  $C_{min}$  e  $C_{max}$  allo steady state). La media delle concentrazioni plasmatiche massime di meloxicam allo steady state sono raggiunte entro cinque o sei ore, rispettivamente per le compresse, le capsule e per la sospensione orale, rispettivamente.

L'assorbimento di meloxicam, dopo somministrazione orale, non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo o dall'utilizzo di antiacidi inorganici.

### **Distribuzione**

Meloxicam si lega fortemente alle proteine plasmatiche, essenzialmente all'albumina (99%). Meloxicam penetra in quantità elevata nel liquido sinoviale raggiungendo concentrazioni in loco pari circa alla metà di quelle plasmatiche.

Il volume di distribuzione è basso, cioè circa 11 l dopo somministrazione i.m. o e.v. e mostra variabilità interindividuale nell'ordine del 7-20%. Il volume di distribuzione dopo somministrazione orale di dosi multiple di meloxicam (da 7,5 a 15 mg) è circa 16 l con varianza compresa tra l'11 ed il 32%.

### **Biotrasformazione**

Meloxicam subisce un'estesa biotrasformazione a livello epatico. Nelle urine sono stati identificati quattro diversi metaboliti di meloxicam, tutti farmacodinamicamente inattivi. Il metabolita principale, 5'-carbossimeloxicam (60% della dose), si forma per ossidazione del metabolita intermedio 5'-idrossimetilmeloxicam, che, a sua volta, è escreto in misura inferiore (9% della dose). Gli studi in vitro suggeriscono che il CYP2C9 riveste un ruolo importante in questo percorso metabolico con un contributo minore dall'isoenzima CYP3A4. L'attività della perossidasi del paziente è probabilmente responsabile della formazione degli altri due metaboliti, che rappresentano rispettivamente il 16% e il 4% della dose totale somministrata.

### **Eliminazione**

Meloxicam è escreto principalmente sotto forma di metaboliti e si trova in pari misura nelle feci e nelle urine. Meno del 5% della dose giornaliera è eliminata in forma immodificata nelle feci, mentre solo tracce sono eliminate nelle urine.

L'emivita media di eliminazione varia tra 13 e 25 ore dopo somministrazione orale, i.m. e e.v.

La clearance plasmatica totale è circa di 7-12 ml/min dopo singola dose somministrata per via orale, endovenosa o rettale.

### **Linearità/non linearità**

Meloxicam dimostra una farmacocinetica lineare in un range di dose terapeutica di 7,5 mg/15 mg dopo somministrazione orale o intramuscolare.

### **Particolari gruppi di pazienti**

#### *Pazienti con insufficienza renale/epatica*

I parametri di farmacocinetica di meloxicam non risultano significativamente modificati nei soggetti con insufficienza renale o epatica di grado lieve o moderato. I soggetti con moderata compromissione renale hanno mostrato una clearance totale del farmaco significativamente più elevata. Nei pazienti con insufficienza renale terminale si è osservata una diminuzione del legame proteico.

Nell'insufficienza renale terminale l'aumento del volume di distribuzione può determinare concentrazioni maggiori di meloxicam libero, pertanto la posologia giornaliera di 7,5 mg non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).



## Anziani

I soggetti anziani di sesso maschile hanno mostrato parametri farmacocinetici medi simili a quelli di soggetti giovani di sesso maschile. Pazienti anziane hanno mostrato valori di AUC più elevati ed emivita di eliminazione prolungata rispetto a quelli di soggetti giovani di entrambi i sessi.

La clearance plasmatica media allo steady state nei soggetti anziani è risultata leggermente inferiore a quella riscontrata negli individui più giovani.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici il profilo tossicologico di meloxicam è risultato identico a quello degli altri FANS: negli studi di tossicità cronica, ulcere, ed erosioni gastrointestinali, necrosi delle papille renali sono comparse a dosi elevate in due specie di animali.

Studi di tossicità riproduttiva per via orale hanno mostrato una diminuzione dell'ovulazione e un'inibizione dell'impianto ed effetti embriotossici (aumento dei riassorbimenti) a dosaggi materno-tossici di 1 mg/kg/die e maggiori nel ratto. Studi sulla tossicità riproduttiva, effettuati su ratti e conigli non hanno rivelato teratogenicità fino a dosi pari a 4 mg/kg nei ratti e 80 mg/kg nei conigli.

I dosaggi interessati superavano da 10 a 5 volte la dose clinica (7,5-15 mg) calcolata sulla base della dose espressa in mg/kg (per una persona di 75 kg). Come per tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, sono stati descritti effetti fetotossici al termine della gestazione. Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno, né in vitro né in vivo.

Nel ratto e nel topo, cui sono state somministrate dosi molto superiori a quelle utilizzate nell'uomo, non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone K25, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio.

Confezione da 14 e 30 compresse

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse AIC n. 034280038

14 compresse AIC n. 034280040

**10. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

01.04.1999 / 08.05.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco