

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MELOXICAM EG 7,5 mg compresse
MELOXICAM EG 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meloxicam EG 7,5 mg compresse:
Ogni compressa contiene: 7,5 mg di meloxicam

Eccipienti con effetto noto:
Le compresse da 7,5 mg contengono 40,85 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Meloxicam EG 15 mg compresse:
Ogni compressa contiene: 15 mg di meloxicam

Eccipienti con effetto noto:
Le compresse da 15 mg contengono 81,70 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.
Compresa piatta smussata di color giallo chiaro con linea di frattura su un lato, piatto sull'altro lato.

Meloxicam EG 7,5 mg compresse
La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa, per rendere più semplice la deglutizione, e non per dividerla in due dosi uguali.

Meloxicam EG 15 mg compresse
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento sintomatico di breve durata delle esacerbazioni nell'osteoartrite.
- Trattamento sintomatico a lungo termine dell'artrite reumatoide o della spondilite anchilosante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Per compresse da 7,5 mg

Esacerbazioni dell'osteoartrite: 7,5 mg/die (una compressa da 7,5 mg). Se necessario, in assenza di miglioramento, la dose 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/die) (vedere anche "Popolazioni speciali"). In base alla risposta terapeutica, si può ridurre la dose a 7,5 mg/die (una compressa da 7,5 mg).

Per compresse da 15 mg

Esacerbazioni dell'osteoartrite: 7,5 mg/die (mezza compressa da 15 mg). Se necessario, in assenza di miglioramento, la dose può essere aumentata a 15 mg/die (una compressa da 15 mg).

Artrite reumatoide, spondilite anchilosante: 15 mg/die (una compressa da 15 mg) (vedere anche "Popolazioni speciali"). In base alla risposta terapeutica, si può ridurre la dose a 7,5 mg/die (mezza compressa da 15 mg).

NON SUPERARE LA DOSE DI 15 mg AL GIORNO

La dose totale giornaliera deve essere assunta come dose singola durante i pasti, ingerita con acqua o altro liquido.

È possibile ridurre al minimo gli effetti indesiderati usando la dose efficace più bassa per la minima durata necessaria a 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 osteoartrite.

Popolazioni speciali

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

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

I pazienti ad elevato rischio di reazioni avverse devono iniziare il trattamento con 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 dose di 7,5 mg/die.

Non è necessario ridurre la dose 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 la dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (per i pazienti con funzione epatica gravemente compromessa vedere paragrafo 4.3).

Bambini

Meloxicam EG 7,5/15 mg non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 16 anni.

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);
- bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni;
- ipersensibilità al meloxicam o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ipersensibilità a sostanze con azione simile, es. farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ASA (acido acetilsalicilico). Meloxicam non deve essere dato a pazienti che, in seguito all'assunzione di ASA o di altri FANS, hanno manifestato asma, polipi nasali, edema angioneurotico o orticaria;
- storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, legati a precedente terapia con FANS;
- ulcera peptica attiva/precedenti episodi di ulcera peptica ricorrente/emorragia (due o più distinti episodi di ulcerazione o sanguinamento manifesti);
- grave compromissione della funzione epatica;
- pazienti con grave insufficienza renale non sottoposti a dialisi;
- sanguinamento gastrointestinale, storia di sanguinamento cerebrovascolare o altri episodi di sanguinamento;
- grave insufficienza cardiaca.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per il minor tempo necessario per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2, effetti gastrointestinali e cardiovascolari sotto).

La dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata in caso di insufficiente effetto terapeutico, e non bisogna aggiungere un ulteriore FANS alla terapia in quanto può aumentare la tossicità, mentre non è stato dimostrato un vantaggio terapeutico. L'uso di meloxicam con FANS concomitanti, tra cui gli inibitori della COX-2 selettivi deve essere evitato.

Meloxicam ha un'efficacia ritardata e quindi non è appropriato per il trattamento di pazienti che necessitano di un sollievo dal dolore acuto.

In assenza di 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 guarigione totale. Si deve prestare abitualmente attenzione alla possibile insorgenza di recidive in pazienti in trattamento con meloxicam e con precedenti di questo tipo.

Effetti gastrointestinali

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione che possono essere fatali, sono stati segnalati con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o una precedente storia di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più elevato con l'aumento della dose dei FANS, in pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata con emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono cominciare il trattamento alla più bassa dose disponibile. In questi pazienti deve essere considerata la combinazione della terapia con agenti protettori (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica), ed anche per pazienti che richiedono una concomitante bassa dose di ASA, o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si deve prestare attenzione ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come eparina come trattamento curativo o somministrato in geriatria, corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, altri farmaci anti-infiammatori non steroidei, incluso l'acido acetilsalicilico dato a dosi antinfiammatorie (≥ 1 g come dose singola o ≥ 3 g come quantità totale giornaliera) (vedere paragrafo 4.5), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che ricevono meloxicam il trattamento farmacologico deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con attenzione in pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) perché queste condizioni possono aggravarsi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con sintomi gastrointestinali o storia di malattia gastrointestinale devono essere monitorati al fine di evidenziare la possibile insorgenza di disturbi digestivi, in particolare di episodi di sanguinamento gastrointestinale.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

I pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia di grado da lieve a moderato necessitano di adeguato monitoraggio e consulenza, poiché in associazione alla terapia a base di FANS sono stati segnalati ritenzione idrica ed edema.

Si raccomanda il monitoraggio clinico al basale della pressione sanguigna nei pazienti a rischio e in particolare durante l'inizio del trattamento con meloxicam.

Gli studi clinici ed i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS incluso meloxicam (soprattutto se ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di episodi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non sono disponibili dati sufficienti per escludere che questo rischio riguardi anche il meloxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica comprovata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con meloxicam solo dopo attenta valutazione. Considerazioni simili devono essere fatte prima di iniziare un trattamento a lungo termine di pazienti che presentano fattori di rischio per la malattia cardiovascolare (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Gravi reazioni cutanee/reazioni di ipersensibilità

È noto che durante il trattamento con i FANS, inclusi gli oxicam, si possano verificare gravi reazioni cutanee e reazioni di ipersensibilità pericolose per la vita (come reazioni anafilattiche) (vedere paragrafo 4.8).

Con l'uso di meloxicam sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e dermatite esfoliativa.

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS o TEN si ha nelle prime settimane 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) o qualsiasi altro segno di ipersensibilità, 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 il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di meloxicam, meloxicam non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Parametri della 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 di altri 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 vasodilatatorio 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 dose, si raccomanda un attento controllo della diuresi e della funzione renale in pazienti con i seguenti fattori di rischio:

- Anziani
- Trattamenti concomitanti con farmaci quali ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sartani, diuretici (vedere paragrafo 4.5)
- Ipovolemia (qualunque sia la causa)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza renale
- Sindrome nefrotica
- Nefropatia da Lupus
- Grave disfunzione epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio di Child-Pugh ≥10)

In rari casi i FANS possono causare nefrite interstiziale, glomerulonefrite, necrosi della midollare renale o sindrome nefrotica.

La dose di meloxicam in pazienti con insufficienza renale allo stadio in emodialisi non deve essere superiore a 7,5 mg. Non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti con lieve o moderata compromissione renale (ad esempio in pazienti con una clearance della creatinina superiore a 25 ml/min).

Ritenzione di sodio, potassio ed acqua

Durante il trattamento con FANS si possono verificare induzione della ritenzione di sodio, potassio e acqua e interferenza con gli effetti natriuretici dei diuretici. Inoltre si può verificare una riduzione dell'effetto dei farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Di conseguenza, come risultato, l'edema, l'insufficienza cardiaca o l'ipertensione possono essere aggravate o esacerbate in pazienti predisposti. Pertanto è necessario un monitoraggio clinico per i pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Iperpotassiemia

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

Altre avvertenze e precauzioni

Le reazioni avverse sono spesso meno tollerate negli anziani, negli individui deboli o debilitati, che devono quindi essere mantenuti sotto stretto controllo. Come per gli altri FANS, è necessaria massima prudenza nel trattamento degli anziani, che spesso presentano compromissioni della funzione renale, epatica e cardiaca.

Gli anziani hanno una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

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

L'uso di meloxicam come qualsiasi altro farmaco che inibisce la cicloossigenasi/sintesi delle prostaglandine può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Nelle donne che hanno difficoltà a concepire, o che sono in fase di indagine di infertilità, si deve considerare la sospensione del meloxicam.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti

Interazioni farmacodinamiche

Altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), compresi i salicilati (acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die) ed inibitori selettivi della cicloossigenasi-2:

A causa di un potenziale effetto sinergico la contemporanea somministrazione di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere gastrointestinali e sanguinamento. L'uso concomitante di meloxicam con altri FANS incluso acido acetilsalicilico a dosi antiinfiammatorie (≥ 1 g come singola dose o ≥ 3 g come dose giornaliera totale) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Corticosteroidi (es. glucocorticoidi)

L'uso concomitante di corticosteroidi richiede cautela a causa di un aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)

Anticoagulanti o eparina somministrati in pazienti geriatrici o a dosi curative

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 degli anticoagulanti, come warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso concomitante di FANS e anticoagulanti orali o eparina somministrati in pazienti geriatrici o a dosi curative (vedere paragrafo 4.4).

Negli altri casi riguardo l'uso di eparina è necessario cautela a causa di un aumento del rischio emorragico. Nei casi in cui non sia possibile evitare l'associazione, è richiesto uno stretto monitoraggio dell'INR.

Trombolitici e farmaci antiplastrinici

Aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) per l'inibizione della funzione piastrinica e danno alla mucosa gastroduodenale.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e degli altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per es. pazienti deidratati o anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o degli antagonisti dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore peggioramento della funzione renale, inclusa una 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 funzione renale, ripetuto periodicamente, dopo avere iniziato la terapia concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Altri farmaci antipertensivi (es. beta-bloccanti)

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

Inibitori della calcineurina (es. ciclosporina, tacrolimus)

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

Dispositivi intrauterini

È stato segnalato che i FANS riducono l'efficacia dei dispositivi intrauterini. Questo effetto deve essere ulteriormente confermato.

Interazioni farmacocinetiche: effetto di meloxicam sulla farmacocinetica di altri farmaci

Litio

È stato segnalato che i FANS aumentano i livelli plasmatici del litio (a causa di una 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 le concentrazioni plasmatiche del litio devono essere regolarmente controllate all'inizio del trattamento, ogni qualvolta la posologia venga modificata e all'interruzione del trattamento con meloxicam.

Metotrexato

I FANS possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato aumentando in questo modo le concentrazioni plasmatiche del medesimo. Per questa ragione, ai pazienti cui vengono somministrati alti dosaggi (più di 15 mg/settimana) di metotrexato non è raccomandato l'uso concomitante di FANS (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di interazione tra farmaci antinfiammatori non steroidei e metotrexato deve essere preso in considerazione anche per i pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato, specialmente in quelli con una funzione renale compromessa. In caso di associazione deve essere effettuato uno stretto controllo della conta ematica e della funzione renale. Si deve usare massima prudenza se FANS e metotrexato in associazione vengono somministrati per un periodo di tre giorni; in tale caso può aumentare il livello plasmatico del metotrexato e, quindi, la tossicità.

Sebbene non vi sia un'effettiva influenza della farmacocinetica del metotrexato (15 mg/settimana) con l'uso concomitante di meloxicam, si deve tenere in considerazione che la tossicità ematologica del metotrexato può essere amplificata dal trattamento con FANS (vedere sopra) (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni farmacocinetiche: effetto di altri farmaci 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 ± 3 ore. Questa interazione riveste un significato clinico.

La somministrazione concomitante di antiacidi, cimetidina e digossina non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la 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 della letalità embrio-fetale. Inoltre è stato segnalato 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 secondo trimestre di gravidanza meloxicam non deve essere somministrato se non è strettamente necessario. Se meloxicam è utilizzato da una donna che cerca di concepire, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere più basse e più brevi possibili.

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

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

alla fine della gravidanza, madre e neonato a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
 - inibizione delle contrazioni uterine che possono determinare un ritardo o un prolungamento del travaglio.
- Di conseguenza meloxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento al seno

Sebbene non esista un'esperienza specifica su meloxicam, è noto che i FANS sono escreti nel latte materno. La somministrazione non è quindi raccomandata durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi specifici sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, in considerazione del profilo farmacodinamico e delle reazioni avverse al farmaco segnalate, è probabile che meloxicam non eserciti affatto, o in modo trascurabile, un effetto su queste capacità.

Tuttavia quando si verificano disturbi visivi o sonnolenza, vertigini o altri disturbi del sistema nervoso centrale, è opportuno astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Descrizione generale

Gli studi clinici ed i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto se ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di episodi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS.

I più comuni eventi avversi osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcera peptica, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). In seguito a somministrazione sono stati riportati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerativa, peggioramento della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Le frequenze delle reazioni avverse sottoelencate si basano sulla corrispondente frequenza degli eventi avversi verificatisi in 27 studi clinici con durata di trattamento al massimo di 14 giorni. Gli studi clinici sono stati condotti su 15197 pazienti trattati con dosi orali giornaliere di 7,5 o 15 mg di meloxicam, in compresse o capsule, per un periodo fino a un anno.

Sono incluse le reazioni avverse al farmaco risultate da segnalazioni successive all'immissione in commercio del prodotto.

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

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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:	Conta ematica anormale (inclusi conta differenziale dei globuli bianchi), leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:	Sono stati segnalati casi di agranulocitosi (vedere sezione c)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune:	Reazioni allergiche oltre a reazioni anafilattiche e anafilattoidi
Non nota:	Reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Disturbi psichiatrici

Raro:	Alterazione di umore, insonnia, incubi
Non nota:	Stato confusionale, disorientamento

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea
Non comune: Capogiri, sonnolenza

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi visivi compresa visione offuscata, congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini
Raro: Tinnito

Patologie cardiache

Raro: Palpitazioni
Insufficienza cardiaca è stata riportata in associazione al trattamento con FANS

Patologie vascolari

Non comune: Aumento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4), vampate di calore, eventi tromboembolici cardiovascolari, eventi tromboembolici cerebrovascolari

Non nota: Eventi trombotici venosi periferici

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: Asma in individui allergici all'ASA o ad altri FANS
Non nota: Eosinofilia polmonare

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Dispepsia, nausea, vomito, dolori addominali, costipazione, flatulenza, diarrea, lieve perdita di sangue a livello gastrointestinale, che in casi molto rari può causare anemia
Non comune: Emorragia gastrointestinale occulta o macroscopica, stomatite, gastrite, eruttazione
Raro: Ulcera gastroduodenale, esofagite, colite
Molto raro: Perforazione gastrointestinale
Non nota: Pancreatite

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

Patologie epatobiliari

Non comune: Disturbi della funzione epatica (es. aumento della transaminasi o bilirubina)
Molto raro: Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Angioedema, prurito, eruzione cutanea
Raro: Orticaria.
Sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).
Molto raro: Dermatite bollosa, eritema multiforme
Non nota: Reazioni di fotosensibilità

Patologie renali e urinarie

Non comune: Ritenzione di sodio e acqua, iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), test anormali di funzionalità renale (aumento della creatinina e/o urea sierica).
Molo raro: Insufficienza renale acuta in particolare 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 che caratterizzano **singole reazioni avverse gravi e/o che si verificano frequentemente**

Sono stati segnalati casi molto rari di agranulocitosi in pazienti trattati con meloxicam in associazione ad altri farmaci 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 segnalati casi molto rari di nefrite interstiziale, necrosi tubulare acuta, 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi conseguenti al sovradosaggio acuto di FANS sono solitamente limitati a letargia, sonnolenza, 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 segnalate reazioni anafilattoidi a dosaggi terapeutici di FANS e possono verificarsi in seguito a sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, 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 proprietà 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 all'89% dopo somministrazione orale (capsule). Le compresse, la sospensione orale e le capsule hanno dimostrato di essere bioequivalenti.

Dopo la somministrazione di una singola dose di meloxicam, le concentrazioni plasmatiche massime medie sono raggiunte 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 stato stazionario sono state raggiunte entro 3-5 giorni. La monosomministrazione giornaliera determina concentrazioni plasmatiche del farmaco con una fluttuazione valle-picco relativamente modesta, nel range terapeutico di 0,4 – 1,0 µg/ml per dosi di 7,5 mg e 0,8–2,0 µg/ml per dosi di 15 mg (rispettivamente C_{min} e C_{max} allo stato stazionario).

Le concentrazioni plasmatiche massime di meloxicam allo stato stazionario sono raggiunte entro cinque o sei ore, sia per le compresse che per le capsule e la sospensione orale. Il trattamento continuato per periodi superiori all'anno determina concentrazioni del farmaco simili a quelle riscontrate dopo il primo raggiungimento dello stato stazionario.

Il grado di assorbimento di meloxicam, dopo somministrazione orale, non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Meloxicam si lega fortemente alle proteine plasmatiche, essenzialmente all'albumina (99%). Meloxicam penetra nel liquido sinoviale raggiungendo concentrazioni in loco pari circa alla metà di quelle plasmatiche. Il volume di distribuzione è basso, in media 11 l. La variazione interindividuale è nell'ordine del 30/40%.

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 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 del composto originario sono eliminate nelle urine.

L'emivita media di eliminazione è di circa di 20 ore.

La clearance plasmatica totale è in media di 8 ml/min.

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.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale/epatica

I parametri di farmacocinetica di meloxicam non risultano significativamente modificati nei soggetti con insufficienza epatica o renale di grado lieve o moderato.

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

Anziani

La clearance plasmatica media allo stato stazionario 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: ulcere gastrointestinali e erosioni, necrosi papillare renale sono comparse durante somministrazione cronica a dosi elevate in due specie di animali.

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

I livelli di dose interessati superavano da 10 a 5 volte la dose clinica (7-15 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 clinicamente, non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Amido (di mais) pre-gelatinizzato

Amido di mais

Sodio citrato

Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio, confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 o 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. –Via Pavia, 6 - 20136 Milano - Italia

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

Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 7 compresse	AIC N. 037077017
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 10 compresse	AIC N. 037077029
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 14 compresse	AIC N. 037077031
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 15 compresse	AIC N. 037077043
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 20 compresse	AIC N. 037077056
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 28 compresse	AIC N. 037077068
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 30 compresse	AIC N. 037077070
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 50 compresse	AIC N. 037077082
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 60 compresse	AIC N. 037077094
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 100 compresse	AIC N. 037077106
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 140 compresse	AIC N. 037077118
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 280 compresse	AIC N. 037077120
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 300 compresse	AIC N. 037077132
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 500 compresse	AIC N. 037077144
Meloxicam EG 7,5 mg Compresse, 1000 compresse	AIC N. 037077157
Meloxicam EG 15 mg Compresse, 7 compresse	AIC N. 037077169
Meloxicam EG 15mg Compresse, 10 compresse	AIC N. 037077171
Meloxicam EG 15mg Compresse, 14 compresse	AIC N. 037077183
Meloxicam EG 15mg Compresse, 15 compresse	AIC N. 037077195
Meloxicam EG 15mg Compresse, 20 compresse	AIC N. 037077207
Meloxicam EG 15mg Compresse, 28 compresse	AIC N. 037077219
Meloxicam EG 15mg Compresse, 30 compresse	AIC N. 037077221
Meloxicam EG 15mg Compresse, 50 compresse	AIC N. 037077233
Meloxicam EG 15mg Compresse, 60 compresse	AIC N. 037077245
Meloxicam EG 15mg Compresse, 100 compresse	AIC N. 037077258
Meloxicam EG 15mg Compresse, 140 compresse	AIC N. 037077260
Meloxicam EG 15mg Compresse, 280 compresse	AIC N. 037077272
Meloxicam EG 15mg Compresse, 300 compresse	AIC N. 037077284
Meloxicam EG 15mg Compresse, 500 compresse	AIC N. 037077296
Meloxicam EG 15mg Compresse, 1000 compresse	AIC N. 037077308

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 18 Dicembre 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco