

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meloxicam Mylan Generics 7,5 mg compresse
Meloxicam Mylan Generics 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meloxicam Mylan Generics 7,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 7,5 mg di meloxicam

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 43,0 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Meloxicam Mylan Generics 15 mg compresse
Ogni compressa contiene 15,0 mg di meloxicam

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 86,0 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

7,5 mg: Compresse di colore giallo pallido, rotonde, piatte a bordo smussato, con linea di frattura su di un lato. Diametro di circa 7 mm.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura per favorire l'ingestione e non per dividere la compressa in parti uguali.

15 mg: Compresse di colore giallo pallido, rotonde, piatte a bordo smussato, con linea di frattura su di un lato. Diametro di circa 10 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Meloxicam Mylan Generics è indicato in adulti e adolescenti maggiori di 16 anni di età.

Trattamento sintomatico di breve durata delle riacutizzazioni dell'osteoartrosi.

Trattamento sintomatico a lungo termine dell'artrite reumatoide o della spondilite anchilosante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 4.4). Il bisogno del paziente per

il trattamento sintomatico e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrite.

Riacutizzazioni dell'osteoartrosi: 7,5 mg al giorno (una compressa da 7,5 mg o mezza compressa da 15 mg).

Se necessario, in assenza di miglioramento, la posologia può essere aumentata a 15 mg al giorno (due compresse da 7,5 mg o 1 compressa da 15 mg).

Artrite reumatoide, spondilite anchilosante: 15 mg al giorno (due compresse da 7,5 mg o 1 compressa da 15 mg) (vedere anche "Popolazioni speciali").

Secondo la risposta terapeutica, la dose può essere ridotta a 7,5 mg al giorno (una compressa da 7,5 mg o mezza compressa da 15 mg).

NON SUPERARE LA DOSE DI 15 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani e pazienti con aumentato rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2): La dose raccomandata per il trattamento a lungo termine dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante nei pazienti anziani è di 7,5 mg al giorno. I pazienti con aumentato rischio di reazioni avverse devono iniziare il trattamento con 7,5 mg al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale (vedere paragrafo 5.2):

Nei pazienti in dialisi con grave insufficienza renale la dose iniziale non deve superare i 7,5 mg al giorno.

Nessuna riduzione della dose è richiesta in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (cioè pazienti con clearance della creatinina > 25 ml/min). (Per pazienti con grave insufficienza renale non in dialisi, vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2):

Nessuna riduzione della dose è richiesta in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Per pazienti con grave insufficienza epatica, vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica:

Meloxicam Mylan Generics è controindicato in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

Questo prodotto medicinale esiste in altri dosaggi, che possono risultare più appropriati.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La quantità giornaliera totale deve essere assunta come una singola dose, con acqua o altro liquido, durante un pasto.

4.3 Controindicazioni

Meloxicam Mylan Generics è controindicato nelle seguenti situazioni:

2

2

- Terzo trimestre di gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni;
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ipersensibilità a sostanze aventi un'azione analoga ad es.: antinfiammatori non steroidei (FANS), (aspirina). Meloxicam Mylan Generics non deve essere somministrato a pazienti che, in seguito all'assunzione di aspirina o di altri FANS, hanno manifestato asma, polipi nasali edema angioneurotico o orticaria
- Grave compromissione epatica
- Grave insufficienza renale non dializzata
- Sanguinamento gastrointestinale, storia di emorragia cerebrovascolare o altri disturbi di sanguinamento
- Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinali dovuti a precedente terapia con FANS
- Ulcera peptica o emorragica attiva o ricorrente (due o più distinti episodi accertati di ulcerazioni o sanguinamenti)
- Grave insufficienza cardiaca.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose efficace più bassa per il minor tempo necessario per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati sotto).

La dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata in caso di effetto terapeutico insufficiente, né si deve somministrare un altro FANS, in quanto ciò potrebbe aumentare la tossicità, mentre non è stato dimostrato alcun vantaggio terapeutico in associazione a meloxicam. Deve essere evitato l'uso concomitante di Meloxicam Mylan Generics con un FANS inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2.

Meloxicam non è appropriato per il trattamento di pazienti che richiedono 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 deve essere valutata l'eventuale anamnesi di esofagite, gastrite e/o ulcera peptica al fine di assicurarsi della loro totale guarigione. Occorre controllare di routine la possibile insorgenza di recidive in seguito al trattamento con meloxicam in pazienti con tali precedenti.

Effetti gastrointestinali

Sanguinamenti gastrointestinali o ulcere/perforazioni, che possono essere fatali, sono state riportate con tutti i FANS in ogni momento durante il trattamento, con o senza sintomi prodromici o una precedente anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento GI, ulcera o perforazione, è maggiore con l'aumentare delle dosi dei FANS, in pazienti con storia di ulcera, particolarmente se complicata da emorragia o perforazioni (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare la terapia alla minor dose possibile.

La terapia di associazione con agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere presa in considerazione per questi pazienti ed anche per pazienti che richiedono basse

dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e paragrafo 4.5).

I pazienti con anamnesi di tossicità GI, particolarmente se anziani, devono riportare ogni sintomo addominale insolito (specialmente sanguinamento GI) particolarmente nella fase iniziale del trattamento.

In pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come l'eparina come trattamento curativo o somministrato agli anziani, anticoagulanti come il warfarin, o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, o l'acido acetilsalicilico somministrato a dosi ≥ 500 mg come somministrazione singola o ≥ 3 g come quantità giornaliera totale, l'associazione con meloxicam non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Se si manifesta sanguinamento GI o ulcerazione in pazienti in trattamento con Meloxicam Mylan Generics, il trattamento deve essere interrotto.

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerativa, Morbo di Crohn) poiché le condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un appropriato monitoraggio e consiglio sono richiesti per pazienti con un'anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché ritenzione dei liquidi ed edema sono stati riportati in associazione con la terapia con FANS. Si raccomanda il monitoraggio clinico della pressione del sangue per i pazienti a rischio al basale e specialmente all'inizio del trattamento con Meloxicam Mylan Generics.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS, incluso il meloxicam (particolarmente ad alte dosi e in trattamento a lungo termine) può essere associato ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus). I dati non sono insufficienti ad escludere tale rischio per il Meloxicam Mylan Generics.

Pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, malattie cardiache ischemiche, arteriopatie periferiche e/o malattie cerebrovascolari, devono essere trattati con meloxicam solo dopo attenta valutazione. Simili considerazioni devono essere fatte prima di iniziare il trattamento a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Reazioni cutanee

Sono state riportate reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, incluse Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), con l'uso di FANS in associazione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti sembrano essere al massimo rischio di queste reazioni all'inizio della terapia, l'insorgenza delle reazioni avviene nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento

Il trattamento con Meloxicam Mylan Generics deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni alle mucose oppure di ogni altro segno di ipersensibilità.

Reazioni cutanee pericolose per la vita (Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state riportate con l'uso di meloxicam.

- 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 segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con Meloxicam Mylan Generics deve essere sospeso.
- I migliori risultati nella gestione della SJS o 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 Mylan Generics, il Meloxicam Mylan Generics non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Con meloxicam sono stati segnalati casi di eruzione fissa da farmaci (FDE).

Meloxicam non deve essere reintrodotta in pazienti con anamnesi di FDE correlata a meloxicam. Potrebbe verificarsi una potenziale reazione crociata con altri oxicam.

Parametri della funzionalità epatica e renale

Come con la maggior parte dei FANS, gli aumenti occasionali dei livelli delle transaminasi sieriche, aumento della bilirubina sierica o altri parametri di funzionalità epatica, così come un aumento della creatinina sierica e di azoto ureico nel sangue e altre alterazioni degli esami di laboratorio, sono stati segnalati. La maggior parte di questi casi riguarda anomalie transitorie e leggere. Nel caso in cui tali anomalie si dimostrino significative o persistenti, la somministrazione di Meloxicam Mylan Generics deve essere sospesa e devono essere intraprese indagini appropriate.

Insufficienza renale funzionale

I FANS inibendo l'effetto vasodilatatore delle prostaglandine renali, possono indurre un'insufficienza funzionale renale mediante riduzione della filtrazione glomerulare. Questo evento avverso è dose-dipendente. Un attento monitoraggio del flusso urinario e della funzione renale, all'inizio del trattamento o dopo un aumento della posologia è necessario nei pazienti con i seguenti fattori di rischio:

- Anziani
- Trattamento concomitante con ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, sartani, diuretici (vedere paragrafo 4.5)
- Ipovolemia (qualunque sia la causa)
- Insufficienza cardiaca congenita
- Insufficienza renale
- Sindrome nefrosica
- Nefropatia da lupus
- 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 midollare renale o sindrome nefrosica.

La dose di meloxicam in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale in emodialisi non deve superare 7,5 mg. Non è richiesta una riduzione di dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (cioè in pazienti con clearance della creatinina superiore a 25 ml/min).

Ritenzione di sodio, potassio e liquidi

Durante il trattamento con FANS si possono verificare ritenzione idrica, di sodio e di potassio ed interferenze con gli effetti natriuretici dei diuretici. Inoltre, si può verificare una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.5). Di conseguenza si può scatenare o aggravare, come risultato, in pazienti sensibili, l'edema, l'insufficienza cardiaca o l'ipertensione. Il monitoraggio clinico è quindi necessario per i pazienti a rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Iperkaliemia

L'iperkaliemia può essere favorita dal diabete o da trattamenti concomitanti noti per aumentare la potassemia (vedere paragrafo 4.5). In tali casi deve essere condotto un regolare monitoraggio dei valori di potassio.

Associazione con pemetrexed

Nei pazienti con compromissione renale moderata in terapia con pemetrexed, il meloxicam deve essere sospeso 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 da pazienti anziani, deboli o debilitati, che richiedono pertanto un attento monitoraggio. Come per gli altri FANS, è richiesta particolare cautela negli anziani, nei quali la funzione renale, epatica e cardiaca sono spesso alterate. Gli anziani hanno un' aumentata frequenza di reazioni avverse ai FANS specialmente sanguinamento gastrointestinale e perforazioni che possono essere anche fatali (vedere sezione 4.2).

Come qualsiasi altro FANS, Meloxicam Mylan Generics può mascherare i sintomi di una sottostante malattia infettiva.

L'uso di Meloxicam Mylan Generics come ogni altro prodotto medicinale noto per inibire la sintesi della ciclossigenasi/prostaglandina, può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che desiderano intraprendere una gravidanza. La sospensione di Meloxicam Mylan Generics deve essere presa in considerazione nelle donne che hanno difficoltà nel restare incinta o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetto noto

Meloxicam Mylan Generics contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza totale della lattasi o con malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo in 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 antinfiammatori non steroidei (FANS) e acido acetilsalicilico:

La combinazione con altri farmaci antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetil salicilico ≥ 500 mg come assunzione singola o ≥ 3 g come quantità giornaliera totale) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

La contemporanea somministrazione di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere gastrointestinali e di emorragie per effetto sinergico

Corticosteroidi (es. glucocorticoidi)

L'uso concomitante con corticosteroidi richiede cautela a causa dell'aumento del rischio di ulcerazioni o sanguinamenti gastro-intestinali.

Anticoagulanti o eparina:

Un considerevole aumento del rischio di emorragie per effetto dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno della mucosa gastroduodenale. I FANS possono intensificare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4), inibitori diretti della trombina (ad es. dabigatran) o inibitori del Fattore Xa (ad es. apixaban). L'uso concomitante di FANS e di anticoagulanti o eparina somministrati in pazienti geriatrici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Nei rimanenti casi (ad es. dosi preventive) dell'uso di eparina è necessario prestare cautela a causa di un aumentato rischio di sanguinamento.

È richiesto un attento monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) se risulta impossibile evitare tale associazione.

Trombolitici ed anti-aggreganti piastrinici

Aumentato rischio di emorragie per effetto dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno della mucosa gastroduodenale.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Diuretici, ACE-inibitori ed antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre gli effetti dei diuretici e di altri antiipertensivi. In alcuni pazienti con compromissione della funzione renale (ad es. pazienti disidratati o anziani con funzione renale compromessa) l'associazione di un ACE-inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II con agenti che inibiscono la cicloossigenasi, può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto, questa associazione deve essere usata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e devono essere monitorati per quanto riguarda la funzionalità renale prima di iniziare una terapia concomitante, e poi periodicamente nel tempo (vedere anche paragrafo 4.4).

Altri farmaci anti-ipertensivi (es.: betabloccanti)

Come per i precedenti, può verificarsi una diminuzione dell'effetto anti-ipertensivo dei beta-bloccanti (dovuta all'inibizione delle prostaglandine con effetto vasodilatatorio).

Inibitori della calcineurina (es. ciclosporina, tacrolimus):

La nefrotossicità degli inibitori della calcineurina può essere aumentata dai FANS attraverso gli effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante il trattamento combinato si deve valutare la funzione renale. Un attento monitoraggio della funzione renale è raccomandato, specialmente negli 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 del meloxicam sulla farmacocinetica di altri farmaci):

Litio

È stato segnalato che i FANS provocano un aumento dei livelli di litio nel sangue (riducendo l'escrezione renale del litio), che può raggiungere valori tossici. L'uso concomitante di litio e FANS non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se tale combinazione risultasse necessaria, il livello plasmatico del litio dovrà essere regolarmente controllato all'inizio, ad ogni modifica e all'interruzione del trattamento con Meloxicam Mylan Generics.

Metotrexato

I FANS possono ridurre la secrezione tubulare del metotrexato ed aumentarne quindi le concentrazioni plasmatiche. Per questo motivo in pazienti con elevati dosaggi di metotrexato (più di 15 mg/settimana), l'uso concomitante di FANS non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Il rischio di un'interazione tra FANS e metotrexato deve essere considerato anche in pazienti con basso dosaggio di metotrexato, specialmente in quelli con alterata funzionalità renale. In caso di trattamento combinato è necessaria la conta delle cellule ematiche e la funzione renale deve essere monitorata. Occorre cautela quando i FANS ed il metotrexato vengono somministrati entro 3 giorni, in qual caso il livello plasmatico del metotrexato può aumentare e causare un aumento della tossicità.

Benché la farmacocinetica del metotrexato (15 mg/settimana) non sia significativamente modificata dal trattamento con meloxicam, si deve considerare che la tossicità ematologica del metotrexato 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 farmaci sulla farmacocinetica di Meloxicam Mylan Generics)

Colestiramina

La colestiramina accelera l'eliminazione di meloxicam interrompendo il circolo enteroepatico, tanto che la clearance del meloxicam aumenta del 50% e l'emivita diminuisce a 13 ± 3 ore. Questa interazione ha significato clinico.

Interazioni farmacocinetiche (effetto dell'uso concomitante di meloxicam con altri medicinali sulla farmacocinetica)

Antidiabetici orali (sulfoniluree, nateglinide)

Il meloxicam viene eliminato dal metabolismo epatico, di cui circa due terzi viene eliminato da enzimi del citocromo (CYP) P450 (prevalentemente CYP 2C9 e in parte CYP 3A4) e un terzo da altri meccanismi come la perossidasi. Dovrebbero essere considerate le potenziali interazioni farmacocinetiche quando meloxicam è somministrato in concomitanza con medicinali noti per inibire o essere metabolizzati dal CYP 2C9 e/o dal CYP 3A4. Si possono prevedere interazioni tramite CYP 2C9 quando usato in combinazione con medicinali come agenti antidiabetici orali (sulfaniluree, nateglinide), che possono portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e del meloxicam. I pazienti che usano meloxicam in concomitanza con sulfaniluree o nateglinide devono essere attentamente monitorati per il rischio di ipoglicemia.

Non sono state trovate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco di rilevanza clinica per quanto riguarda la somministrazione concomitante di antiacidi, cimetidina e digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto, di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari aumentava 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 di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di meloxicam potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali risolti dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, il meloxicam non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se il meloxicam è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a meloxicam per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio prenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con meloxicam deve essere interrotto.

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

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedi sopra).;

La madre ed il neonato, al termine della gravidanza a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine che comportano un ritardo o prolungamento del travaglio.

Di conseguenza, meloxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 5.3).

Allattamento

Anche se non vi è una specifica esperienza per il meloxicam, è noto il passaggio dei FANS attraverso il latte materno. Meloxicam è stato rilevato nel latte di animali in allattamento. Pertanto, la somministrazione è controindicata nelle donne che allattano al seno.

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.

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

Non sono stati effettuati studi specifici sull'effetto che ha sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, sulla base del profilo farmacodinamico e delle reazioni avverse riportate, si ritiene che meloxicam abbia un'influenza nulla o trascurabile su queste capacità. Tuttavia, qualora si verificassero disturbi visivi, compresa visione offuscata, capogiri, stato di torpore, vertigini o altri disturbi del sistema nervoso centrale, è consigliabile astenersi dal guidare veicoli ed usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

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 (per esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

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

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani, possono verificarsi (vedere paragrafo 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) sono stati segnalati in seguito alla somministrazione. Meno frequentemente, sono state osservate gastriti.

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 delle reazioni avverse al farmaco sotto riportate sono basate sugli eventi corrispondenti di eventi avversi riportati in 27 studi clinici con un trattamento della durata di almeno 14 giorni. Le informazioni si basano su studi clinici che hanno coinvolto 15197 pazienti sono stati trattati con dosi orali giornaliere di 7,5 o 15 mg compresse (o capsule) di meloxicam per un periodo massimo di un anno.

Sono incluse le reazioni avverse al farmaco che sono venute alla luce a seguito di segnalazioni ricevute in relazione alla somministrazione del prodotto commercializzato.

Le reazioni avverse sono state raggruppate secondo gruppi di frequenza usando la seguente classificazione convenzionale: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

b) Tabella delle reazioni avverse

<i>Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune	Anemia
Raro	Conta anomala delle cellule ematiche (incluso conteggio differenziale dei globuli bianchi) leucopenia; trombocitopenia
Molto raro	Sono stati riportati casi di agranulocitosi (vedere sezione c)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Reazioni allergiche eccetto le reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Non nota	Reazioni anafilattiche/anafilattoidi
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Raro	Alterazioni dell'umore, incubi
Non nota	Stato confusionale, disorientamento
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, sonnolenza
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Raro	Disturbi visivi, inclusa visione annebbiata, congiuntivite
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	Vertigini
Raro	Tinnito
<i>Patologie cardiache</i>	
Raro	Palpitazioni

Non nota	Insufficienza cardiaca è stata riportata in associazione al trattamento con FANS
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Aumento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4), vampate
Molto raro	Rischio di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto del miocardio o ictus)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Raro	Asma in alcuni pazienti allergici all'aspirina o ad altri FANS
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	Disturbi gastrointestinali come dispepsia, nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza, flatulenza, diarrea
Non comune	Sanguinamento gastrointestinale* occulto o macroscopico, stomatite, gastrite, eruttazione
Raro	Colite, ulcera gastroduodenale, esofagite
Molto raro	Perforazione gastrointestinale *
Non nota	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comune	Alterazione della funzionalità epatica (es. aumento delle transaminasi o della bilirubina)
Molto raro	Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	Angioedema, prurito, eruzione cutanea
Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, orticaria
Molto raro	Dermatite bollosa, eritema multiforme
Non nota	Reazioni di fotosensibilità, eruzione fissa da farmaci (vedere paragrafo 4.4.)
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Ritenzione di sodio e liquidi, iperkaliemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) test anormali della funzionalità renale (aumento della creatinina sierica e/o urea sierica)
Molto raro	Insufficienza renale acuta in pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non nota	Infertilità femminile, ovulazione ritardata
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Non comune	Edema, incluso edema degli arti inferiori

* Emorragia gastrointestinale, ulcera o perforazione può talvolta essere grave e potenzialmente fatale specialmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4)

c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati riferiti casi molto rari di agranulocitosi in pazienti trattati con meloxicam e altri farmaci potenzialmente mielotossici (vedere paragrafo 4.5).

d) Reazioni avverse che non sono state finora osservate in relazione al prodotto, ma che sono generalmente accettate come attribuibili ad altri composti della classe
Lesioni organiche renali probabilmente risultanti in insufficienza renale acuta: sono stati riportati 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio acuto da FANS sono solitamente limitati alla letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico, che sono generalmente reversibili con terapia di supporto. Può comparire sanguinamento gastrointestinale.

L'avvelenamento grave può causare ipertensione, insufficienza renale acuta, disfunzioni epatiche, depressione respiratoria, coma, convulsioni, collasso cardiovascolare ed arresto cardiaco.

Reazioni anafilattoidi sono state riportate con dosi terapeutiche di FANS e possono presentarsi a seguito di un sovradosaggio.

Dopo un sovradosaggio con FANS, i pazienti devono essere trattati con terapie sintomatiche e di supporto. Da uno studio clinico è stato dimostrato che la colestiramina somministrata per via orale in dosi di 4 g 3 volte al giorno accelera l'eliminazione di meloxicam.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antiinfiammatori non steroidei ed antireumatici non steroidei (Oxicam), codice ATC: M01AC06.

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

Meccanismo d'azione

L'attività antiinfiammatoria del meloxicam è stata dimostrata nei modelli classici dell'infiammazione. Come per gli altri FANS, non è noto il preciso meccanismo di azione.

Tuttavia, esiste almeno un modo d'azione comune a tutti FANS (incluso il meloxicam): l'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, noti mediatori dell'infiammazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Meloxicam è ben assorbito dal tratto gastrointestinale, come dimostra una biodisponibilità assoluta dopo la somministrazione orale (capsule) pari a circa il 90%. Compresse, sospensione orale e capsule sono risultate bioequivalenti.

Dopo somministrazione di una dose singola di meloxicam, le concentrazioni mediane plasmatiche massime vengono raggiunte in 2 ore con la sospensione orale ed entro 5-6 ore con le forme orali solide (capsule e compresse).

Con dosaggi multipli, lo *steady state* è raggiunto in 3-5 giorni. La somministrazione unica giornaliera porta a concentrazioni plasmatiche medie con fluttuazioni del picco relativamente piccole, nel range di 0,4-1,0 µg/ml con la somministrazione di 7,5 mg e 0,8-2,0 µg/ml con la somministrazione di 15 mg (C_{min} e C_{max} allo *steady state*, rispettivamente). Le concentrazioni plasmatiche massime medie allo *steady state* vengono raggiunte entro 5-6 ore rispettivamente con le compresse, capsule o sospensione orale.

Il trattamento continuo per periodi di oltre un anno hanno portato a concentrazioni del farmaco simili a quelle osservate quando lo *steady state* è stato raggiunto per la prima volta. L'assorbimento del meloxicam dopo somministrazione orale non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo o dall'uso di altri antiacidi inorganici.

Distribuzione

Meloxicam si lega fortemente alle proteine plasmatiche, essenzialmente all'albumina (99%). Meloxicam penetra nel liquido sinoviale per dare concentrazioni di circa la metà di quelle del plasma. 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'ampia biotrasformazione epatica. Nelle urine sono stati individuati 4 differenti metaboliti del meloxicam che sono tutti farmacologicamente inattivi. Il principale metabolita, 5'-carbossimeloxicam (60% della dose) si forma per ossidazione di un metabolita intermedio 5'-idrossimetilmeloxicam che viene a sua volta escreto in quantità inferiore (9% della dose). Studi *in vitro* suggeriscono che il CYP2C9 giochi un ruolo importante in questa sequenza metabolica, con un contributo minore dell'isoenzima CYP3A4. L'attività della perossidasi del paziente è probabilmente responsabile degli altri 2 metaboliti, che corrispondono rispettivamente al 16% e 4% della dose somministrata.

Eliminazione

Meloxicam viene escreto principalmente in forma di metaboliti e compare in pari quantità nelle urine e nelle feci. Meno del 5% della dose giornaliera viene escreta in forma immodificata nelle feci, mentre solo tracce della sostanza sono escrete nelle urine.

L'emivita media di eliminazione varia tra 13 e 25 ore dopo somministrazione orale, i.m. ed 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 ha mostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo delle dosi terapeutiche di 7,5 mg e 15 mg a seguito di somministrazione orale o intramuscolare.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica/ renale:

Né l'insufficienza epatica, né l'insufficienza renale da lieve a moderata hanno un effetto sostanziale sulla farmacocinetica del meloxicam. 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 risultare in maggiori concentrazioni di meloxicam libero e la dose 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 pazienti anziani è leggermente di inferiore rispetto a quella dei pazienti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici il profilo tossicologico di meloxicam è risultato identico a quello degli altri FANS: in corso di somministrazione cronica a dosaggi elevati, sono state osservate ulcere ed erosioni gastrointestinali e necrosi papillare renale in due specie animali.

Gli studi di tossicità riproduttiva con meloxicam per via orale nel ratto hanno mostrato una riduzione delle ovulazioni, un'inibizione dell'impianto ed effetti embriotossici (aumento dei riassorbimenti) a livelli di dosi, tossiche per la madre, di 1 mg/kg ed oltre. Studi di tossicità sulla riproduzione in ratti e conigli non hanno rilevato teratogenicità sino alla dose orale di 4 mg/kg nei ratti e 80 mg/kg nei conigli.

Questi livelli di dose superano la dose clinica (7,5-15 mg) di un fattore da 10 a 5 volte sulla base della dose in mg/kg (persona di 75 kg). Sono stati descritti effetti fetotossici alla fine della gestazione, comuni a tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine. 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 rischio cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Sodio citrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati 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

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

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

7,5 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069010
7,5 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069022
7,5 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069034
7,5 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069046
7,5 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069059
7,5 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069061
7,5 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069073
7,5 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069085
7,5 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069097
7,5 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069109
7,5 mg compresse 140 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069111
7,5 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069123
7,5 mg compresse 300 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069135
7,5 mg compresse 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069147
7,5 mg compresse 1000 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069150
15 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069162
15 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069174
15 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069186
15 mg compresse 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069198
15 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069200
15 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069212
15 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069224
15 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069236

15 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069248
15 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069251
15 mg compresse 140 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069263
15 mg compresse 280 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069275
15 mg compresse 300 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069287
15 mg compresse 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069299
15 mg compresse 1000 compresse in blister PVC/PVDC/AL A.I.C. n. 037069301

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 aprile 2007

Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO