

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meloxicam Arrow compresse 7,5 mg

Meloxicam Arrow compresse 15 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Meloxicam 7,5 mg e 15 mg

Eccipienti:

ogni compressa contiene 23,5 mg di lattosio monoidrato

ogni compressa contiene 20,0 mg di lattosio monoidrato

(per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1).

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

7,5 mg: Compresse di color giallo chiaro, rotonde con ">" su di un lato e "ML 7, 5" sull'altro

15 mg: Compresse di color giallo chiaro, rotonde con ">" su di un lato e "ML – linea di frattura - 15" sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento sintomatico a breve termine delle riacutizzazioni dell'osteoartrosi.
- Trattamento sintomatico a lungo termine dell'artrite reumatoide o della spondilite anchilosante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

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

In assenza di un effetto, la dose può essere aumentata a 15 mg una volta al giorno (due compresse da 7,5 mg o una compressa da 15 mg).

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

A seconda dell'effetto terapeutico la dose può essere ridotta a 7,5 mg una volta al giorno (una compressa da 7,5 mg o mezza compressa da 15 mg).

NON SUPERARE LA DOSE DI 15 MG AL GIORNO.

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).

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani e pazienti con un aumentato rischio di effetti indesiderati (vedere sezione 5.2).

Nei pazienti anziani la dose raccomandata per il trattamento a lungo termine dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante è di 7,5 mg al giorno. I pazienti con un aumentato rischio di effetti indesiderati devono iniziare il trattamento con 7,5 mg al giorno (vedere sezione 4.4)

Insufficienza renale (vedere sezione 5.2)

Nei pazienti dializzati affetti da grave insufficienza renale la dose non deve superare i 7,5 mg al giorno.

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

Insufficienza epatica

Nessuna riduzione della dose è richiesta in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (per pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica vedere sezione 4.3)

Bambini :

Meloxicam non deve essere usato in bambini al di sotto di 15 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Meloxicam è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere sezione 4.6).
- Ipersensibilità al meloxicam o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ipersensibilità a sostanze con effetto simile, ad es. FANS, acido acetilsalicilico. Meloxicam non deve essere somministrato a pazienti che, in seguito all'assunzione di acido acetilsalicilico o altri FANS, hanno manifestato sintomi di asma, polipi nasali, edema angioneurotico o orticaria.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti con FANS.
- Storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (per esempio due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Grave insufficienza epatica.
- Grave insufficienza renale non sottoposta a dialisi.
- Emorragia gastrointestinale, emorragia cerebrovascolare o altri tipi di emorragie.
- Grave insufficienza cardiaca.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- L'uso di Meloxicam Arrow deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2.
- Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento per necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2, e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).
- Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva di ipertensione e/o di insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

- 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). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile con il 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 solo dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).
- Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali che possono essere fatali (vedere sezione 4.2).
- Prima dell'inizio del trattamento con meloxicam devono essere valutati tutti i casi recenti di esofagite, gastrite o ulcera peptica al fine di accertare che il paziente sia completamente guarito. In pazienti trattati con meloxicam e che hanno sofferto di questi disturbi è necessario prestare sempre molta attenzione alla possibilità di recidive.
- Come con altri FANS, sono state riportate emorragia gastrointestinale o ulcerazioni e perforazione, che possono essere fatali, in combinazione con il trattamento con meloxicam in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più elevato con l'aumentare delle dosi di FANS, in pazienti con una storia precedente di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti, ed anche per i pazienti che assumono basse dosi di aspirina, o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e sezione 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.
- Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazioni o emorragia, come corticosteroidi orali,

anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere sezione 4.5).

- Se si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Meloxicam Arrow, il trattamento deve essere sospeso.
 - I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 effetti indesiderati).
 - Con l'uso di Meloxicam Arrow sono state segnalate reazioni cutanee pericolose per la vita quali dermatite esfoliativa, *sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)*
 - I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi e attentamente monitorati per reazioni della pelle. Il rischio più elevato di insorgenza di SJS e TEN si verifica entro le prime settimane di trattamento.
 - Se sono presenti segni e sintomi di dermatite esfoliativa, SJS o TEN (ad es. rash progressivo della pelle spesso con vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con Meloxicam Arrow deve essere interrotto.
 - I risultati migliori nella gestione di SJS e TEN dipendono da una diagnosi precoce e dall'immediata interruzione di qualsiasi farmaco sospetto. La sospensione precoce è associata ad una prognosi migliore.
 - Se i pazienti hanno sviluppato SJS o TEN con l'uso di Meloxicam Arrow, la terapia con Meloxicam Arrow non deve essere ripresa nel paziente in nessun momento.
- L'alcool può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale e ulcerazione quando usato in concomitanza con FANS come Meloxicam compresse.
- In rari casi i FANS possono causare nefrite interstiziale, glomerulonefrite, necrosi della midollare renale o sindrome nefrosica.
 - Come per la maggior parte dei FANS, sono stati occasionalmente segnalati incrementi transitori dei livelli delle transaminasi sieriche, incrementi della bilirubina sierica o di altri parametri della funzionalità epatica; così come aumenti della creatinina sierica e dell'azoto ureico del sangue e anomalie di altri parametri di laboratorio. La maggior parte di questi casi ha comportato anomalie lievi e transitorie. Nel caso in cui l'anormalità di detti parametri ematici sia significativa o persistente, la somministrazione di meloxicam deve essere interrotta e devono essere condotte appropriate indagini.

- Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca, poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema.
- Nei pazienti con ridotta perfusione renale e ridotto volume plasmatico, i FANS inibiscono la sintesi delle prostaglandine renali implicate nel mantenimento della perfusione renale. In questi casi la somministrazione di FANS può indurre lo scompenso di un'insufficienza renale latente. Comunque la funzionalità renale ritorna allo stato iniziale quando il trattamento viene interrotto. Il rischio è esteso a tutti i pazienti anziani, a tutti i pazienti con insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, sindrome nefrosica o insufficienza renale; inoltre il rischio è esteso ai pazienti in trattamento con diuretici o che hanno subito un intervento chirurgico maggiore che ha prodotto ipovolemia. Durante il trattamento di questi pazienti devono essere attentamente controllate la diuresi e la funzionalità renale (vedi sezione 4.2 e 4.3).
- Gli effetti indesiderati sono spesso mal tollerati negli anziani, nei pazienti deboli o debilitati, che devono essere tenuti sotto attento controllo. Così come per gli altri FANS, è richiesta particolare cautela negli anziani, che spesso presentano alterazioni della funzionalità renale, epatica e cardiaca.
- Nei casi di effetto terapeutico insufficiente non deve essere superata la massima dose quotidiana raccomandata e non devono essere aggiunte alla terapia con meloxicam altre preparazioni a base di FANS perché ciò può aumentare la tossicità mentre non è stato dimostrato alcun vantaggio terapeutico. Se dopo alcuni giorni di terapia non vi è alcun miglioramento, il beneficio clinico del trattamento deve essere rivalutato.
- Meloxicam, come le altre preparazioni a base di FANS, può mascherare i sintomi di un'infezione latente.
- L'uso di meloxicam, così come ogni altro medicinale che inibisce la cicloossigenasi/ sintesi delle prostaglandine, può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che stanno programmando una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà nel rimanere incinta, o in quelle che stanno conducendo accertamenti sull'infertilità, deve essere valutata l'interruzione del meloxicam.
- Questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti che hanno rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o al galattosio, per esempio galattosemia, deficit della Lapp lattasi, o malassorbimento del glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri FANS, compresi salicilati (acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die):

La contemporanea somministrazione di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e di sanguinamenti gastrointestinali come risultato di un effetto sinergico. Il trattamento concomitante di meloxicam con altri FANS non è raccomandato (vedere sezione 4.4).

Diuretici

Il trattamento con FANS è associato al rischio di insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti disidratati.

I pazienti in trattamento con meloxicam e diuretici devono essere adeguatamente idratati e deve essere controllata la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento.

Anticoagulanti

Il rischio di emorragie, come risultato dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno della mucosa gastroduodenale, è aumentato. L'uso concomitante di FANS e di anticoagulanti orali non è raccomandato. (vedere sezione 4.4). Nel caso in cui non sia possibile evitare tale associazione, deve essere eseguito un attento monitoraggio dell'INR.

Trombolitici e farmaci antiaggreganti e SSRI

Il rischio di emorragie, come risultato dell'inibizione della funzione piastrinica e del danno della mucosa gastroduodenale, è aumentato.

Corticosteroidi

Aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere sezione 4.4).

ACE-inibitori ed antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

I FANS (incluso l'acido acetilsalicilico a dosi > 3 g/die) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II esercitano un effetto sinergico sulla diminuzione della filtrazione glomerulare che può aggravarsi quando la funzione renale è alterata. Quando somministrata a pazienti anziani e/o disidratati, questa associazione può portare ad insufficienza renale acuta per azione diretta sulla filtrazione glomerulare. E' raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio del trattamento e così pure una regolare idratazione del paziente. Inoltre il trattamento concomitante con FANS può ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli

ACE-inibitori e degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, portando ad una parziale perdita di efficacia (dovuta all'inibizione delle prostaglandine con effetto vasodilatatorio).

Altri medicinali antiipertensivi (es.: beta-bloccanti)

Come per i medicinali sopra citati può comparire una diminuzione dell'effetto antiipertensivo dei beta-bloccanti (dovuta all'inibizione delle prostaglandine con effetto vasodilatatorio).

Ciclosporina

La nefrotossicità della ciclosporina può essere aumentata dai FANS attraverso l'effetto mediato dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine renali. Durante il trattamento combinato si deve misurare la funzione renale. Un attento monitoraggio della funzione renale è raccomandato, specialmente negli anziani.

Dispositivi contraccettivi intrauterini (es spirale)

I FANS possono diminuire l'efficacia dei dispositivi contraccettivi intrauterini.

Una diminuita efficacia dei dispositivi intrauterini è stata riportata in seguito all'impiego di FANS ma necessita di un'ulteriore conferma.

Interazioni farmacocinetiche (effetto del meloxicam sulla farmacocinetica di altri medicinali).

Litio

È stato segnalato che i FANS aumentano i livelli sierici di litio (attraverso una ridotta escrezione renale di litio), che può raggiungere livelli di tossicità. Il trattamento concomitante di litio e di FANS non è raccomandato (vedere sezione 4.4). Se tale combinazione risultasse necessaria, il livello plasmatico del litio dovrà essere attentamente controllato all'inizio, ad ogni riduzione di dose e all'interruzione del trattamento con meloxicam.

Metotrexato

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

Il rischio di un'interazione tra FANS e metotrexato deve essere considerato anche in pazienti in trattamento con metotrexato a basse dosi, specialmente in quelli con alterata funzionalità renale. Se è necessario il trattamento concomitante, la conta delle cellule ematiche e la funzionalità renale deve essere monitorata. Deve essere prestata cautela nei casi in cui i FANS ed il metotrexato vengono somministrati entro 3 giorni, poiché 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 concomitante con meloxicam, si deve considerare che la tossicità ematologica del metotrexato può aumentare a causa del trattamento con medicinali a base di FANS (vedere sopra). (Vedere sezione 4.8).

Interazioni farmacocinetiche (Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica del meloxicam)

Colestiramina

La colestiramina accelera l'eliminazione di meloxicam poiché interferisce con il circolo enteroepatico; in conseguenza di ciò la clearance del meloxicam aumenta del 50% e l'emivita diminuisce a 13±3 ore. Questa interazione ha significato clinico.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetto dannoso sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale. I dati degli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto nonché di difetti cardiaci e gastroschisi nel bambino dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumenta da meno dell'1% fino all'1,5%. Il rischio sembra aumentare con l'aumentare della dose e della durata del trattamento. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di condurre ad un'aumentata incidenza della perdita pre e post impianto, ed ad un aumento di morte

embrionale/fetale. Inoltre, negli animali esposti a inibitori della sintesi delle prostaglandine durante la fase della gravidanza di sviluppo degli organi, è stata rilevata un'aumentata incidenza di altre malformazioni, inclusi difetti cardiovascolari. Nel corso del primo e del secondo trimestre, gli inibitori della sintesi delle prostaglandine dovrebbero essere usati solo se strettamente necessari. Se gli inibitori della sintesi delle prostaglandine vengono assunti da donne che desiderano concepire, o nel corso del primo e del secondo trimestre, la dose deve essere più bassa possibile e la durata più breve possibile.

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

- tossicità cardio-polmonare (chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale che può condurre a insufficienza renale con una ridotta quantità di liquido amniotico e esposizione della madre e del nascituro alla fine della gravidanza a:
- un prolungamento del tempo di emorragia, anche con la somministrazione di dosi molto basse, dovuto all'inibizione dell'aggregazione piastrinica
- inibizione della contrazione uterina, che può dar luogo a parto ritardato o prolungato.

A causa di quanto detto sopra, gli inibitori della sintesi delle prostaglandine sono controindicati durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

I FANS vengono escreti nel latte materno. Come misura di sicurezza la somministrazione deve essere evitata nelle donne che allattano al seno.

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

Non è riportata in etichetta l'indicazione di pericolo.

Non sono stati effettuati studi specifici sulla capacità di guidare o usare macchinari.

Tuttavia, sulla base del profilo farmacodinamico e delle reazioni avverse riportate si ritiene che meloxicam non abbia nessuna o trascurabile influenza su queste capacità. Tuttavia qualora si verificassero disturbi visivi, sonnolenza, capogiri o altri disturbi del sistema nervoso centrale, è consigliabile astenersi da guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Descrizione generale

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, che possono essere correlati alla somministrazione di meloxicam. Le frequenze fornite di seguito sono basate sui corrispondenti eventi negli studi clinici, senza tener conto di nessuna relazione casuale. L'informazione è basata su studi clinici che hanno coinvolto 3750 pazienti che sono stati trattati con dosi di 7,5 o 15 mg/die di meloxicam in compresse o capsule per un periodo fino a 18 mesi (durata media del trattamento 127 giorni).

Gli effetti indesiderati che possono avere una relazione causale alla somministrazione di meloxicam sono stati inclusi.

Gli effetti indesiderati sono stati classificati in classi di frequenza :

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$, vi sono incluse osservazioni isolate).

b) Tabella degli effetti indesiderati

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comuni: Anemia
Non comuni: Disturbi della crasi ematica: leucocitopenia; trombocitopenia; agranulocitosi (vedere sezione c)

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Reazioni anafilattiche

Disturbi psichiatrici

Rari: Fluttuazioni dell'umore, insonnia ed incubi

Patologie del sistema nervoso

Comuni: Capogiri, cefalea
Non comuni: Vertigini, tinnito, sonnolenza
Rari: Confusione

Patologie dell'occhio

Rari: Disturbi visivi, inclusa visione offuscata

Patologie cardiache

Non comuni: Palpitazioni

Patologie vascolari

Non comuni: Aumento della pressione arteriosa sistemica (vedere sezione 4.4), vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: Insorgenza di attacchi di asma in individui allergici all'aspirina o ad altri FANS

Patologie gastrointestinali

Comuni: Dispepsia, nausea e vomito, dolore addominale, stitichezza, flatulenza, diarrea.

Non comuni: Sanguinamento gastrointestinale, ulcere peptiche, esofagite, stomatite

Rari: Perforazione gastrointestinale, gastrite, colite

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere sezione 4.4).

Sono stati segnalati: melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere sezione 4.4).

Patologie epatobiliari

Non comuni: Disturbi transitori nei test di funzionalità epatica (es. aumento delle transaminasi o della bilirubina)

Rari: Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: Prurito, eruzione cutanea

Non comuni: Orticaria

Molto rari: Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs): Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4), angioedema, reazioni bollose quali eritema multiforme, reazioni di fotosensibilità.

Patologie renali e urinarie

Non comuni: Disordini dei test di laboratorio per investigare la funzionalità renale (es. aumento della creatinina o dell'urea)

Rari: Insufficienza renale (vedere sezione 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: Edema, compreso l'edema degli arti inferiori

c) Informazioni inerenti ad effetti indesiderati gravi e/o che si sono manifestati di frequente

Sono stati segnalati isolati casi di agranulocitosi in pazienti trattati con meloxicam e altri farmaci potenzialmente mielotossici (vedere sezione 4.5).

d) Reazioni avverse, che non sono state osservate ancora in relazione al prodotto, ma che generalmente sono attribuite ad altri composti della classe.

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

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

Una lesione renale organica probabilmente conseguente ad una insufficienza renale acuta: sono stati riportati casi isolati di nefrite interstiziale, necrosi tubulare acuta, sindrome nefrotica e necrosi papillare (vedere sezione 4.4)

4.9 Sovradosaggio

I sintomi conseguenti ad un sovradosaggio acuto di FANS sono solitamente limitati ad apatia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico, e sono generalmente reversibili con terapia di supporto. Possono verificarsi emorragie gastrointestinali. L'avvelenamento grave può causare ipertensione, insufficienza renale acuta, disfunzioni epatiche, depressione respiratoria, coma, convulsioni, collasso cardiovascolare ed arresto cardiaco. Con dosi terapeutiche di FANS, sono state segnalate reazioni anafilattoidi, le quali possono presentarsi a seguito di un sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio con FANS, i pazienti devono essere trattati con misure sintomatiche e di supporto. In uno studio clinico è stata dimostrata l'accelerata eliminazione di meloxicam con la somministrazione di 4 g di colestiramina orale per 3 volte al giorno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori 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.

L'attività antiinfiammatoria di 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 elevata biodisponibilità assoluta pari all'89% dopo la somministrazione orale (capsule). E' stato dimostrato che le compresse, la sospensione orale e le capsule sono bioequivalenti. Dopo somministrazione di una dose singola di meloxicam, la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta in 2 ore con la sospensione orale ed entro 5-6 ore con le forme orali solide (capsule e compresse). Con dosaggi multipli lo stato stazionario è raggiunto in 3-5

giorni. La somministrazione unica giornaliera porta a concentrazioni plasmatiche con fluttuazioni del picco relativamente piccole nell'intervallo di 0,4 e 1,0 µg/ml con la somministrazione di 7,5 mg e 0,8 - 2 µg/ml con la somministrazione di 15 mg, (C_{min} e C_{max} allo stato stazionario, rispettivamente). Le concentrazioni plasmatiche massime allo stato stazionario vengono raggiunte entro 5-6 ore con le compresse, le capsule o la sospensione orale, rispettivamente. Il trattamento continuo per periodi di oltre un anno ha portato a concentrazioni del farmaco simili a quelle dello stato stazionario. L'assorbimento del meloxicam dopo somministrazione orale non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Meloxicam è fortemente legato alle proteine plasmatiche, essenzialmente all'albumina (99%). Meloxicam penetra nel liquido sinoviale dove raggiunge concentrazioni di circa la metà di quelle ottenute nel plasma. Il volume di distribuzione è basso, in media di 11 litri. Le variazioni interindividuali sono dell'ordine del 30-40%.

Biotrasformazione

Meloxicam è sottoposto ad estensiva metabolizzazione da parte del fegato. Nelle urine sono stati identificati 4 differenti metaboliti del meloxicam farmacologicamente inattivi. Il maggior metabolita, 5'-carbossimeloxicam (60% della dose) è formato per ossidazione di un metabolita intermedio 5'-idrossimetilmeloxicam che viene a sua volta escreto in minor misura (9% della dose). Studi *in vitro* suggeriscono che il CYP2C9 gioca un ruolo importante in questo percorso metabolico 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 uguale misura nelle urine e nelle feci. Meno del 5% viene escreto in forma immodificata nelle feci, mentre solo tracce del composto immodificato sono escrete nelle urine.

L'emivita media di eliminazione è di circa 20 ore. La clearance plasmatica totale è in media 8 ml/min.

Linearità/non linearità

Meloxicam mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo delle dosi di 7,5 mg e 15 mg a seguito di somministrazione orale o intramuscolare.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale/epatica

Né l'insufficienza epatica, né l'insufficienza renale lieve o moderata hanno un sostanziale effetto sulla farmacocinetica del meloxicam. Nell'insufficienza renale terminale l'aumento del volume di distribuzione può portare ad un aumento della concentrazione di meloxicam, pertanto la dose giornaliera di 7,5 mg non deve essere superata. (vedere sezione 4.2).

Anziani

La clearance plasmatica media allo stato stazionario negli anziani è leggermente minore di quella dei soggetti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli studi di tossicità riproduttiva con somministrazione orale del meloxicam nel ratto hanno mostrato riduzione dell'ovulazione, inibizione dell'impianto ed effetti embriotossici (aumento del riassorbimento) a livelli di dosi tossiche per la madre di 1 mg/kg ed oltre.

I livelli di dose utilizzati hanno superato la dose clinica (7,5 – 15 mg) da 10 a 5 volte rispetto alla dose in mg/kg utilizzata nell'uomo (persona di 75 kg). Sono stati descritti effetti fetotossici alla fine della gestazione, comuni a tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine. Non sono state riscontrate evidenze relativamente ad 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 rischio cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato diidrato

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone

Silice colloidale anidra

Crospovidone

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC-Alluminio.

Confezioni da 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, o 500 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

Arrow Generics Ltd.
Unit 2, Eastman Way
Stevenage, Hertfordshire
SG1 4SZ
Regno Unito

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037489/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2012