

## **VI.2 Elementy streszczenia do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Przegląd epidemiologii choroby**

#### **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

Chorobowość dla reumatoidalnego zapalenia stawów w krajach rozwiniętych kształtuje się na poziomie 0.5% - 1% populacji, wyższa jest wśród kobiet niż wśród mężczyzn (Boonen 2011). Wskaźnik rocznej zachorowalności wynosi od 20 do 50 przypadków na 100,000 mieszkańców w krajach Ameryki Północnej i północnej Europy (Alamanos 2005).

RZS jest chorobą wieloczynnikową, skutkiem oddziaływania pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (takimi jak starszy wiek, płeć żeńska, palenie tytoniu, czynniki socjoekonomiczne, hormonalne, dietetyczne, pochodzenie etniczne) (Alamanos 2005).

Wśród pacjentów z RZS występuje zwiększona śmiertelność w stosunku do ogólnej populacji, standaryzowane wskaźniki śmiertelności mieszczą się pomiędzy 1.28 a 2.98 (Boonen 2011). Spodziewany czas przeżycia pacjentów z RZS jest niższy o 3-10 lat w zależności od nasilenia choroby i wieku, w którym choroba wystąpiła. Przyczyny śmierci pacjentów z RZS nie różnią się znacząco od tych występujących w populacji ogólnej (Alamanos 2005), jednakże wydaje się, że w tej populacji ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru jest większe (Scott 2010).

#### **Choroba zwyrodnieniowa stawów**

Chorobowość w Europie i USA jest podobna, wzrasta od 1% dla poważnych stanów chorobowych widocznych w obrazie radiograficznym u osób w wieku 25-34 lat do 30% takich stanów u osób w wieku 75 i więcej lat (Arden 2006). Objawowa choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych występuje u 10% mężczyzn i 13% kobiet w wieku 60 lat i starszych i liczba ta prawdopodobnie będzie wzrastać (Zhang 2010). Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych występuje rzadziej niż stawów kolanowych i dotyczy 3-5% populacji ludzi starszych (Arden 2006).

Choroba zwyrodnieniowa stawów ma etiologię wieloczynnikową: do czynników systemowych wpływających na wystąpienie choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych, biodrowych i rąk należą starszy wiek, płeć żeńska, pomenopauzalne niedobory estrogenów, fenotyp kostny o dużej gęstości kości, rasa/pochodzenie etniczne, czynniki genetyczne, warunki wrodzone/rozwojowe oraz dieta. Do miejscowych czynników ryzyka należą otyłość, ostre uszkodzenia i powtarzające się obciążenia stawów, deformacje stawów, siła mięśni, aktywność fizyczna i wykonywany zawód. (Zhang 2010, Arden 2006).

Rozwój choroby kolana jest powolny – zwykle trwa kilka lat, a poprawa obrazu radiograficznego stawów występuje rzadko. Naturalna historia rozwoju choroby stawów biodrowych jest zróżnicowana, jednakże faza progresywna trwająca od 3 miesięcy do 3 lat może poprzedzać rozwój bardziej zaawansowanych stadiów choroby. Wyraźna poprawa obrazu radiologicznego i ustąpienie objawów choroby występuje u niewielkiej grupy pacjentów. W przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów rąk w pierwszych latach obserwuje się fazy nawracania i ustępowania objawów, następnie obrzęki utrwalają się, ruchomość stawów staje się coraz mniejsza. Choroba przechodzi w fazę stałą w siódmej lub ósmej dekadzie życia. (Arden 2006).

#### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

Jest to choroba młodych ludzi. U około 80 % pacjentów pierwsze symptomy pojawiają się przed 30-tym rokiem życia. Częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet (wskaźnik około 2:1) (Braun 2011). Badania z USA, Finlandii, Grecji i Japonii podają, że roczny wskaźnik zachorowalności wynosi 0.5 – 8.2 na 100 000 osób. Zachorowalność jest wyższa w populacjach o zwiększonej częstości występowania genu HLA-B27. W Europie częstość występowania tej choroby szacuje się na 0.2 – 1.2% (Sieper 2006).

Obecność genu HLA-B27 niewątpliwie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby, jednakże nie jest to jedyny czynnik predysponujący. Jest on odpowiedzialny za 16-50% ryzyka genetycznego, za resztę odpowiadają inne geny. Ponadto, pomimo że obecność tego genu predysponuje do wystąpienia choroby, rozwinie się ona jedynie w sytuacji ekspozycji na wyzwalające czynniki środowiskowe, takie jak np. enterobakterie (Davies 2008).

Na przebieg zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wpływają choroby współistniejące takie jak choroby układu krążenia i uszkodzenia kręgosłupa. U około 1/3 pacjentów rozwija się poważna postać choroby, w której śmiertelność osiąga 50% (Kiltz 2011).

### **VI.2.2      *Streszczenie korzyści z leczenia***

Skuteczność meloksikamu została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi opublikowanymi w literaturze, oceniającymi jego działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych, kolanowych i rąk, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Skuteczność meloksikamu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów wykazano w badaniach klinicznych trwających 1-12 tygodni, a w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w badaniach trwających 6-52 tygodni.

W badaniach tych stwierdzono, że meloksikam wykazuje znaczącą skuteczność w objawowym leczeniu tych chorób w odniesieniu do wielu ocenianych parametrów (w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów były to: ból podczas poruszania się, ból w stawie podczas spoczynku, zużycie paracetamolu i ogólna skuteczność, w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów: ilość obrzękniętych stawów, ilość bolesnych stawów, ocena bólu przez pacjenta, poprawa sztywności porannej i siły uścisku oraz ogólna ocena choroby przez pacjenta i lekarza, w przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa: przynajmniej 50% zmniejszenie bólu, ogólna ocena choroby przez pacjenta oraz upośledzenie funkcjonalne). Dla większości ocenianych parametrów udowodniono skuteczność meloksikamu. Stwierdzono, że skuteczność meloksikamu jest podobna do innych leków przeciwzapalnych takich jak piroksikam czy diklofenak.

Ponadto w porównaniu do piroksikamu czy diklofenaku, meloksikam był lepiej tolerowany i powodował mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Tolerancja meloksikamu przez układ sercowo – naczyniowy oraz nerki była korzystna.

### **VI.2.3      *Brakujące informacje dotyczące korzyści z leczenia***

Nie zidentyfikowano

### **VI.2.4      *Podsumowanie problemów dotyczących bezpieczeństwa.***

#### **Ważne zidentyfikowane ryzyka**

<b>Ryzyko</b>	<b>Wiedza na ten temat</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Nadwrażliwość na meloksikam i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy	Niektóre osoby mogą być uczulone na meloksikam. Reakcje alergiczne po zastosowaniu meloksikamu mogą także wystąpić u osób uczulonych na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy.	Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta oraz poprzez skonsultowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości.
Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego - owrzodzenia,	Krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie	Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez

Ryzyko	Wiedza na ten temat	Możliwość zapobiegania
<p>perforacje, krwawienia, (szczególnie u osób starszych, pacjentów z wcześniejszymi krwawieniami z przewodu pokarmowego po leczeniu innymi NLPZ, oraz w przypadku stosowania równocześnie z pewnymi grupami leków), zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita lub choroby Crohna.</p>	<p>owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, raportowano dla wszystkich NLPZ w każdym okresie leczenia. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz z ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją, oraz u osób w podeszłym wieku a także leki, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z kwasem acetylosalicylowym. Stosowanie meloksylkamu może zaostrzać objawy wrzodziejącego zapalenia jelita i choroby Crohna.</p>	<p>stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>W przypadku pacjentów z zapaleniem przełyku, żołądka i/lub choroby wrzodowej żołądka w wywiadzie, dolegliwości te muszą zostać całkowicie wyleczone przez rozpoczęciem leczenia meloksylkadem. Ponadto lek należy stosować w najniższej skutecznej dawce, można też rozważyć podawanie preparatów działających ochronnie na przewód pokarmowy takich jak mizoprostol czy inhibitory pompy protonowej.</p>
<p>Incydenty sercowo – naczyniowe lub ze strony naczyń mózgowych</p>	<p>Przyjmowanie takich leków jak meloksylkam może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zawału serca (atak serca) lub udaru. Ryzyko to wzrasta w przypadku długotrwałego przyjmowania dużych dawek leku.</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Nie należy stosować większych dawek i dłuższego czasu leczenia niż zalecane.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne (Zespół Stevensa –Johnsona toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)</p>	<p>Ciężkie reakcje skórne, z których niektóre mogą zakończyć się zgonem, obejmujące , świąd, złuszczenie i oddzielanie się skóry (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona) uszkodzenie tkanek miękkich i zmiany na błonach śluzowych (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka) i rumień wielopostaciowy (ciężka reakcja alergiczna skóry</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Należy przerwać podawanie meloksylkamu po pierwszym wykryciu wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub każdego innego objawu nadwrażliwości.</p>

Ryzyko	Wiedza na ten temat	Możliwość zapobiegania
	<p>powodująca plamy, czerwone lub fioletowe pręgi lub pęcherze na skórze, mogąca również występować na ustach, oczach i innych wilgotnych częściach ciała), obserwowano w bardzo rzadkich przypadkach w powiązaniu ze stosowaniem NLPZ. Najwyższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje najprawdopodobniej w początkowym okresie leczenia: początek objawów wypada w większości przypadków w przeciągu pierwszego miesiąca leczenia.</p>	
<p>Ciężkie zaburzenia funkcjonowania nerek (szczególnie w przypadku stosowania łącznie z pewnymi grupami leków lub u pacjentów z grup ryzyka)</p>	<p>Leki z grupy poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, mogą powodować czynnościową niewydolność nerek. Działanie to jest zależne od dawki.</p> <p>W rzadkich przypadkach podczas stosowanie innych leków z tej grupy (NLPZ) obserwowano występowanie śródmiąższowego zapalenia nerek, kłębuszkowego zapalenia nerek, martwicy rdzenia nerki lub zespołu nerczycowy.</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>W przypadku pacjentów, z grupy ryzyka [podeszły wiek, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II, leków moczopędnych, hipowolemii, zastoinowej niewydolności serca, niewydolności nerek, zespołu nerczycowego, nefropatii toczniowej, ciężkiego zaburzenia czynności wątroby], na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki produktu leczniczego zalecana jest kontrola diurezy i innych parametrów czynności nerek.</p>
<p>Zaburzenia morfologii krwi</p>	<p>Zmniejszenie ilości komórek krwi obserwowano podczas stosowania meloksykamu: u 1 do 10 pacjentów na 1 000 występowała niedokrwistość (zmniejszenie stężenia czerwonego barwnika krwi hemoglobiny), u 1 do 10 pacjentów na 10 000 zaburzenia morfologii krwi, w tym nieprawidłowy rozmaz krwi, zmniejszenie liczby białych krwinek</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>W przypadku wystąpienia nagłej gorączki, bólu gardła, zakażenia należy skonsultować się z lekarzem.</p>

Ryzyko	Wiedza na ten temat	Możliwość zapobiegania
	<p>z(leukocytopenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia). Czasem może wystąpić całkowita utrata określonych rodzajów białych krwinek (agranulocytoza), zwłaszcza u pacjentów, którzy stosują ten lek wraz z innymi lekami, które są potencjalnie hamujące lub niszczące dla szpiku kostnego (leki mielotoksyczne), jednak częstość tych objawów nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Ta reakcja może spowodować: nagłą gorączkę, ból gardła, zakażenia.</p>	
<p>Interakcje farmakokinetyczne (z litem, metotreksatem, cholestyraminą)</p>	<p>Lit: Leki z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi (poprzez zmniejszenie wydalania litu przez nerki), które może osiągnąć wartości toksyczne.</p> <p>Metotreksat: Leki z grupy NLPZ zmniejszają wydzielenie kanalikowe metotreksatu, zwiększając w ten sposób stężenie metotreksatu w osoczu krwi.</p> <p>Cholestyramina przyspiesza wydalanie meloksykamu poprzez zaburzenie krążenia wątrobowo-jelitowego. To oddziaływanie jest istotne klinicznie.</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego stosowania litu i leków z grupy NLPZ. Jeżeli konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu krwi na początku leczenia, podczas zmiany dawkowania i odstawiania meloksykamu. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu (ponad 15 mg/tydzień).</p>
<p>Pacjenci z grup ryzyka (osoby starsze, pacjenci z ciężką niewydolnością serca, nadciśnieniem, ciężką niewydolnością wątroby,)</p>	<p>Jak w przypadku stosowania innych leków z grupy NLPZ, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek, wątroby czy serca często bywa zaburzona. U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych NLPZ, a w</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Dobowa dawka zalecana w przypadku długotrwałego leczenia reumatoidalnego</p>

Ryzyko	Wiedza na ten temat	Możliwość zapobiegania
	<p>szczególności krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem.</p> <p>Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i/(lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni meloksykamem bardzo rozważnie.</p>	<p>zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg na dobę. W przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych leczenie należy rozpocząć od dawki 7,5 mg na dobę.</p>
<p>Stosowanie w ciąży (III trymestr)</p>	<p>Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca i wad wrodzonych powłok brzusznych po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn w wczesnym okresie ciąży.</p> <p>Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w czasie trzeciego trymestru ciąży mogą spowodować:</p> <p>u płodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczny wpływ na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i -nadciśnieniem płucnym)</li> <li>- zaburzenie czynności nerek, które może przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem;</li> </ul> <p>u matki i noworodka w końcowym okresie ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach produktu leczniczego</li> <li>- zahamowanie czynności skurczowej macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.</li> </ul>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Nie należy podawać meloksykamu w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, chyba że istnieje wyraźne wskazanie.</p> <p>Stosowanie meloksykamu jest przeciwwskazane w trakcie trzeciego trymestru ciąży.</p>
<p>Wpływ na płodność żeńską</p>	<p>Stosowanie meloksykamu może utrudniać zajście w ciążę.</p>	<p>Tak, ryzyko może zostać zminimalizowane przez stosowanie produktu zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla</p>

Ryzyko	Wiedza na ten temat	Możliwość zapobiegania
		pacjenta. Kobiety planujące ciążę powinny porozmawiać na temat stosowania meloksykamu z lekarzem.

#### **Ważne potencjalne ryzyka**

Nie zidentyfikowano.

#### **Brakujące informacje**

Nie zidentyfikowano.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka dla każdego problem dotyczącego bezpieczeństwa**

Każdy produkt leczniczy opisany jest w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacji na temat stosowania leku, związanego z nim ryzyka oraz zaleceń dotyczących minimalizacji tego ryzyka. Ulotka dla pacjenta (PL) zawiera skróconą wersję tego dokumentu, sformułowaną w sposób zrozumiały dla osób niezwiązanych z medycyną lub farmacją. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach określone są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta dotyczące produktu leczniczego Meloxicam 7,5 mg tabletki oraz Meloxicam 15 mg tabletki są dostępne na stronie internetowej zawierającej EPAR (Europejskie Publiczne Streszczenie Oceniające) Meloksykamu.

W przypadku omawianego produktu leczniczego nie mają zastosowania żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Nie dotyczy

#### **VI.2.7 Streszczenie zmian w Planie Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu**

Wersja	Data	Problemy dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
00	05.01.2014	Nie zidentyfikowano żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.	
01	10.06.2014	Omówiono problemy dotyczące bezpieczeństwa opisane w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.	Aktualizacja na wniosek polskich organów kompetentnych podczas postępowania na dopuszczenie produktu do obrotu.