

Meloxicam

Stuart Noble e Julia A. Balfour

Adis International Limited, Auckland, New Zealand

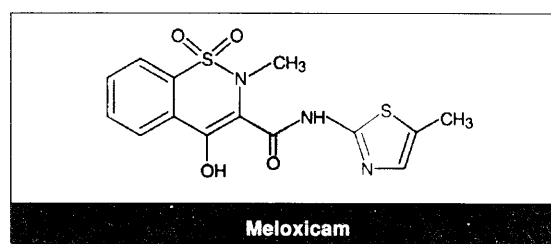
Indice

Riassunto	1
1. Profilo farmacodinamico	2
2. Profilo farmacocinetico	3
3. Studi clinici	4
4. Tollerabilità	6
5. Meloxicam: stato dell'arte	7

Riassunto

- ▲ Meloxicam è un nuovo farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) sviluppato per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite
- ▲ *In vitro* e *in vivo* dimostra una maggiore attività inibitoria verso l'isoforma inducibile della ciclo-ossigenasi (COX-2), che è implicata nella risposta infiammatoria, rispetto all'isoforma costitutiva di questo enzima (COX-1), la cui inibizione è associata a effetti collaterali di tipo gastrico, renale o di altro genere
- ▲ Gli studi condotti su animali hanno dimostrato che meloxicam possiede proprietà antinfiammatorie simili o migliori di quelle di altri FANS e un migliore rapporto terapeutico (potenziale ulcerogeno: efficacia nell'artrite da adiuvante)
- ▲ In volontari sani la somministrazione di meloxicam, alla dose di 7,5 o 15 mg, ha provocato un danno alla mucosa gastrointestinale, rivelato endoscopicamente, di entità minore rispetto a quello determinato dalla somministrazione di 20 mg di piroxicam; la differenza fra il minore effetto lesivo di meloxicam in rap-

Indicazioni e proprietà del meloxicam (UH AC 02 XX)	
Indicazioni	
Artrite reumatoide	Approvata
Osteoartrite	Approvata
Meccanismo d'azione	
Antinfiammatoria Analgesica	Inibitore delle ciclo-ossigenasi (COX) con specificità per la COX-2
Posologia e via di somministrazione	
Dose giornaliera	7,5 o 15 mg
Via di somministrazione	Orale, rettale, parenterale
Frequenza di somministrazione	Monosomministrazione giornaliera
Profilo farmacocinetico	
Concentrazione plasmatica massima	0,88-1,92 mg/L
Biodisponibilità orale	89%
Emivita di eliminazione	20 ore
Eventi avversi	
Tipo di eventi più frequenti	Gastrointestinali



porto a quello di piroxicam è risultata statisticamente significativa per la dose di 7,5 mg

- ▲ Negli studi di confronto, condotti su pazienti con artrite reumatoide, è stato dimostrato che meloxicam è efficace almeno quanto piroxicam e naprossene; in quelli condotti su pazienti con osteoartrite, meloxicam si è rivelato efficace quanto diclofenac e piroxicam
- ▲ In generale, la tollerabilità di meloxicam è stata pari a quella di piroxicam, diclofenac o naprossene, ma, rispetto a questi farmaci, è stata migliore, relativamente agli effetti gastrointestinali.

Meloxicam è un nuovo farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Al contrario di altri FANS attualmente disponibili, sembrerebbe dimostrare una maggiore attività inibitoria verso l'isoforma inducibile della ciclo-ossigenasi (COX-2), che è implicata nella risposta infiammatoria, che non verso l'isoforma costitutiva (COX-1), la cui inibizione è associata a eventi avversi di tipo gastrointestinale e renale e ad inibizione dell'aggregazione piastrinica.^[1]

L'immissione in commercio di meloxicam è stata autorizzata in Francia e in altri Paesi per la terapia dell'artrite reumatoide e l'osteoartrite. A livello mondiale, il farmaco è in fase di pre-registrazione in alcuni Paesi e in fase di sviluppo clinico negli Stati Uniti e in Giappone.

1. Profilo farmacodinamico

Studi *in vitro*

Effetti sulle COX

- In macrofagi peritoneali di cavia, è stato dimo-

strato che meloxicam è un inibitore più selettivo della COX-2 rispetto a piroxicam, tenoxicam, tenidap, diclofenac e indometacina, inibitori più potenti per la COX-1.^[2]

- Rispetto a diclofenac, ibuprofene, naprossene, indometacina, piroxicam, 6-MNA (il metabolita attivo di nabumetone) e nimesulide, meloxicam ha dimostrato di possedere una maggiore selettività per la COX-2 ricombinante, umana che non per la COX-1, con un rapporto COX-2:COX-1 fra concentrazioni che producono il 50% di inibizione (IC₅₀) pari a 0,07 in cellule Cos e a 0,013 in estratti microsomiali.^[3]
- Stimolando dei monociti con l'uso di piastrine e polisaccaridi in preparati di sangue intero umano per valutare l'attività della COX-1 e della COX-2, rispettivamente, è stato dimostrato che il rapporto di IC₅₀ COX-2:COX-1 è di 0,09.^[4]
- La ciclo-ossigenasi (COX) fa parte di un enzima bifunzionale, la prostaglandina H-sintetasi (PGHS), che possiede anche attività perossidasi. Meloxicam ha inibito reversibilmente sia l'attività perossidasi sia quella ciclo-ossigenasi della PGHS estratta da vescicole seminali ovine, mentre fluorbuprofene ha inibito solo l'attività ciclo-ossigenasi.^[5]

Effetti sui condrociti

- Meloxicam non ha inibito la sintesi dei proteoglicani in espianti di cartilagine osteoartritica umana o in condrociti umani; questo dimostra che meloxicam è condroneutrale.^[6,7]

Studi sull'animale

Effetti sulla sintesi delle prostaglandine

- In modelli di pleurite o peritonite modulate dalla COX-2 nel ratto, meloxicam ha inibito la biosintesi di PGE₂ nelle aree infiammate con maggiore potenza rispetto a piroxicam o diclofenac. Al contrario, il suo effetto inibitorio sulla sintesi di PGE₂ nel succo gastrico o nelle urine è stato inferiore a quello dei FANS standard.^[8]

Effetti antinfiammatori

- L'effetto antiessudativo di meloxicam, nell'edema indotto da carragenina della zampa posteriore di ratto, è stato superiore a quello di piroxicam, indometacina, diclofenac, tenoxicam, tenidap, naprossene e acido acetilsalicilico.^[9]
- Piroxicam, diclofenac e tenidap sono stati, rispettivamente, 2, 3,5 e 60 volte meno potenti di meloxicam nell'inibire il rigonfiamento della zampa posteriore del ratto indotto da adiuvante.^[10]

Effetti sul dolore di natura flogistica

- Nel ratto, l'effetto di meloxicam sul dolore di natura flogistica è stato simile a quello rilevato con piroxicam e tenidap, ma si è mantenuto per 6 ore, diversamente da quello degli altri farmaci che, dopo 3 ore, si presentava ridotto del 50%.^[9]

Effetto antiartritico

- Nel ratto, l'inibizione esercitata da meloxicam sull'artrite indotta da adiuvante è dose-dipendente ed è maggiore di quella esercitata da piroxicam, indometacina, diclofenac, naprossene e acido acetilsalicilico.^[9]
- Nel ratto, al controllo radiologico, meloxicam ha dimostrato un'efficacia 4 volte maggiore di quella di piroxicam nell'inibire la distruzione dell'osso e della cartilagine nell'artrite da adiuvante.^[10]
- In ratti trattati per due anni con meloxicam, le lesioni osteoartritiche spontanee non hanno dimostrato, all'esame istologico, aspetti differenti rispetto a quelle di ratti non sottoposti ad alcun trattamento; ciò dimostra che meloxicam è condronetrante.^[11]

Indice terapeutico

- Gli indici terapeutici sono stati calcolati considerando il rapporto fra la dose di FANS che produceva ulcere gastriche nel 50% dei ratti e la dose che inibiva la formazione del gonfiore da adiuvante nella zampa posteriore nel 50% dei ratti. Per meloxicam è stato rilevato un indice pari a 20, maggiore di quello di indometacina (3,5), diclofenac (2,2), piroxicam (1,4) e naprossene (0,9).^[9]

Studi nell'uomo**Effetti su parametri COX-1-dipendenti**

- In uno studio condotto su 12 volontari sani, indometacina, somministrata alla dose di 25 mg x 3/die per 8 giorni, ha notevolmente ridotto l'aggregazione piastrinica massimale e l'escrezione urinaria di PGE₂ (entrambi COX-1-dipendenti), mentre meloxicam, somministrato alla dose di 7,5 mg/die per 6 giorni, non ha provocato alcuna modificazione di questi parametri.^[12]

Tollerabilità gastrointestinale in volontari sani

- Il profilo di tollerabilità di meloxicam (7,5 mg/die), valutato con esame endoscopico in 51 soggetti sani, è stato migliore di quello di piroxicam (20 mg/die). I punteggi endoscopici hanno dimostrato, inoltre, una migliore tollerabilità di meloxicam alla dose di 15 mg rispetto a piroxicam, alla dose di 20 mg.^[13]

2. Profilo farmacocinetico**Studi in animali**

- In un modello di artrite nel ratto, dopo somministrazione orale di [¹⁴C]meloxicam, il composto radiomarcato si è localizzato preferenzialmente nelle aree caratterizzate dalla colorazione tipica del tessuto connettivo infiammato.^[14]

Studi su volontari

- Dosi singole o multiple di meloxicam, variabili da 7,5 a 30 mg, sono state completamente assorbite in un lungo periodo di tempo dopo somministrazione orale o rettale, con una biodisponibilità orale dell'89%. Il legame alle proteine plasmatiche era superiore al 99,5%. Per l'intero range delle dosi è stata rilevata una cinetica di tipo lineare e le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte dopo un periodo variabile da 3 a 5 giorni. L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2\beta}$) di meloxicam è stata di circa 20 ore e la clearance plasmatica totale variava da 0,42 a 0,48 L/ora.^[15]
- In 18 volontari sani, dopo somministrazioni orali multiple di meloxicam a dosi di 7,5 o 15 mg/

die, sono state raggiunte, in un intervallo di tempo variabile fra le 5 e le 6 ore, concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) allo stato stazionario comprese fra 0,88 e 1,92 mg/L.^[15]

- In 4 volontari sani dopo infusione a breve termine o somministrazione orale di [^{14}C]meloxicam, più del 99% del composto radiomarcato è stato metabolizzato e sono stati identificati 4 metaboliti principali, tutti inattivi. È stata rilevata una duplice modalità di escrezione: circa la metà del composto radiomarcato è stata rintracciata nelle urine e la rimanente parte nelle feci.^[16]

- In volontari sani, l'ingestione di cibo non ha prodotto alcun effetto clinico significativo sulla farmacocinetica di meloxicam somministrato per via orale.^[17,18]

- In uno studio cross-over condotto su 12 volontari sani, è emerso che la somministrazione endovenosa di meloxicam ha determinato concentrazioni iniziali plasmatiche maggiori di quelle rilevate dopo somministrazione intramuscolare. Tutti gli altri parametri farmacocinetici sono risultati equivalenti.^[19]

- Dopo somministrazione di una dose orale di 15 mg di meloxicam a 12 pazienti con disfunzione epatica e a 12 volontari sani, non è emersa fra i due gruppi alcuna differenza nei parametri farmacocinetici del farmaco.^[20]

- In pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio, meloxicam dimostra un profilo farmacocinetico simile a quello di altri FANS con elevato legame proteico. In questi pazienti viene consigliato il dosaggio più basso di meloxicam, 7,5 mg/die.^[21]

Studi su pazienti con artrite reumatoide

- Nei pazienti affetti da artrite reumatoide, trattati con dosi multiple di meloxicam (30 mg), è emerso che le concentrazioni del farmaco nel liquido sinoviale erano circa la metà di quelle plasmatiche.^[22]

- È stato riscontrato che le concentrazioni plasmatiche di farmaco, dopo 12 e 18 mesi di terapia

con meloxicam (15 mg/die), erano simili a quelle misurate al 14° giorno di terapia.^[23]

Interazioni farmacologiche

- In 12 volontari sani, la co-somministrazione di colestiramina ha aumentato la clearance di meloxicam, somministrato per via endovenosa, e la $t_{1/2\beta}$ è passata da 19,5 a 12,7 ore. Il volume di distribuzione è rimasto, comunque, immutato, con ciò dimostrando che meloxicam viene, probabilmente, sottoposto a ricircolazione intestinale.^[24]

- In volontari sani, la co-somministrazione di cimetidina, dell'antiacido idrossido d'alluminio/idrossido di magnesio o di acido acetilsalicilico non influenza significativamente il profilo farmacocinetico di una dose singola di meloxicam.^[25]

- In studi a breve termine è emerso che la somministrazione di meloxicam non influenza i parametri farmacocinetici di furosemide^[26] o digossina,^[27] in volontari sani, o di metotrexato in pazienti con artrite reumatoide.^[28]

3. Studi clinici

- Meloxicam è stato studiato principalmente in pazienti con artrite reumatoide od osteoartrite. Sono stati condotti anche studi che ne hanno dimostrato l'efficacia nella sciatica^[29] e nella lombalgia.^[30]

Artrite reumatoide

- In uno studio in doppio cieco condotto su 468 pazienti con artrite reumatoide, trattati per 3 settimane con meloxicam, alla dose di 7,5 o 15 mg/die *per os*, o placebo, è stata dimostrata, attraverso il giudizio espresso dai pazienti sull'andamento della patologia e il numero di articolazioni dolenti/sensibili, la superiorità del farmaco rispetto al placebo. Il giudizio globale di efficacia ha sottolineato il maggiore effetto della dose di 15 mg/die rispetto alla dose di 7,5 mg/die.^[31]

- In uno studio multicentrico della durata di 3 settimane condotto su 419 pazienti affetti da ar-

trite reumatoide, è stato dimostrato, attraverso il giudizio globale di efficacia espresso dai pazienti e dai medici, che meloxicam alla dose di 30 mg/die è stato significativamente più efficace di meloxicam alla dose di 15 mg/die o di piroxicam alla dose di 20 mg/die, entrambi assunti per via orale.

Nessuna altra differenza significativa è emersa fra i tre gruppi di pazienti per quel che riguarda i rimanenti parametri primari di efficacia (rigidità, dolore, indice articolare di Ritchie).^[32]

- In uno studio in doppio cieco condotto per 6 mesi in 379 pazienti con artrite reumatoide e trattati con meloxicam (7.5 mg/die *per os*) o naprossene (750 mg/die *per os*), è stato dimostrato, per entrambi i gruppi di trattamento, un miglioramento globale sintomatologico, rispetto al basale, con riduzione delle articolazioni doloranti/sensibili e gonfie. Il giudizio globale di efficacia è stato simile. Nel gruppo trattato con naprossene è emerso un miglioramento lievemente superiore a quello del gruppo trattato con meloxicam nei parametri di efficacia. Tuttavia, naprossene è risultato meno tollerato.^[33]

- L'efficacia a lungo termine di meloxicam, alla dose orale di 15 mg/die, è stata dimostrata in uno studio condotto su 357 pazienti con artrite reumatoide, il 66% dei quali è stato trattato per 18 mesi. Alla fine dello studio l'efficacia globale media, espressa mediante una scala da 0 (eccellente) a 10 (nessun effetto), è stata di 3,3.^[23]

- In uno studio condotto su pazienti con artrite reumatoide è stato dimostrato che meloxicam, alla dose di 15 mg/die, è stato efficace come piroxicam, alla dose di 20 mg/die (entrambi i farmaci sono stati somministrati una volta al giorno per via intramuscolare per 7 giorni). L'efficacia globale è stata giudicata "molto buona" o "abbastanza buona", sia dai pazienti sia dai medici, nel 91,2% dei soggetti trattati con meloxicam, rispetto al 71,4% (pazienti) e 74,1% (medici) dei soggetti trattati con piroxicam ($p < 0,05$ vs meloxicam; *Figura 1*).^[34]

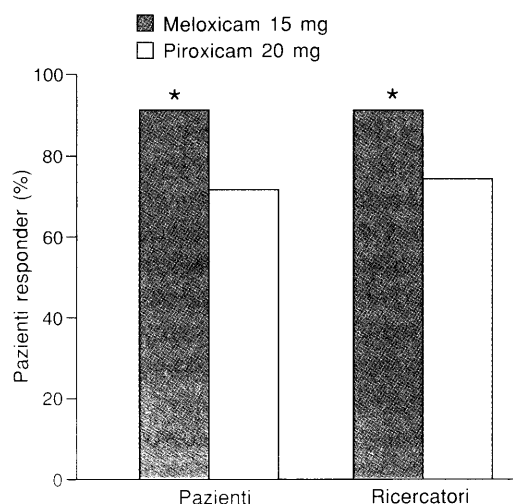


Fig. 1. Confronto fra l'efficacia del trattamento con meloxicam e piroxicam, in monosomministrazione giornaliera per via intramuscolare, in pazienti con artrite reumatoide. Il grafico indica la percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide con giudizio di efficacia globale "molto buona" o "abbastanza buona" (responder) dopo 7 giorni di trattamento con meloxicam alla dose di 15 mg/die ($n = 68$) o piroxicam alla dose di 20 mg/die ($n = 27$), entrambi somministrati una volta al giorno (od) per via intramuscolare.^[34] * $p < 0,05$ vs piroxicam.

Osteoartrite

- In uno studio condotto su 411 pazienti con osteoartrite al ginocchio, trattati con meloxicam (7,5 o 15 mg/die *per os*) o placebo, è stata dimostrata una maggiore efficacia del farmaco rispetto al placebo. Per i pazienti trattati con meloxicam sono emersi una riduzione dei movimenti associati a dolore e un migliore giudizio globale di efficacia rispetto ai trattati con placebo. Nei pazienti trattati con meloxicam (15 mg/die) è stata dimostrata una significativa riduzione, maggiore del placebo, dell'intensità del dolore a riposo.^[35]

- I giudizi globali sull'efficacia del trattamento (protratto per 7 giorni) di pazienti con osteoartrite con meloxicam (15 mg/die in monosomministrazione per via intramuscolare) o piroxicam (20 mg/die in monosomministrazione per via intramuscolare) sono stati simili per entrambi i gruppi

o superiori per il primo rispetto al secondo. La riduzione nell'intensità del dolore è stata superiore per i pazienti trattati con meloxicam (34,8%) rispetto ai pazienti trattati con piroxicam (22,1%).^[34]

- In uno studio multicentrico in doppio cieco condotto su 335 pazienti con osteoartrite al ginocchio o all'anca, trattati per 6 mesi con meloxicam (7,5 mg/die *per os*) o diclofenac a rilascio controllato (100 mg/die *per os*) è stato dimostrato un miglioramento clinico per i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento.^[36]

- In uno studio condotto su 258 pazienti con osteoartrite del ginocchio, il trattamento per 6 settimane con meloxicam (15 mg/die) è risultato di pari efficacia al trattamento con diclofenac a rilascio controllato (100 mg/die).^[37] Lo stesso regime di trattamento ha dimostrato un'efficacia simile a quella della terapia con piroxicam (20 mg/die) in uno studio condotto su 285 pazienti con osteoartrite dell'anca (6 settimane di trattamento)^[38] e in un altro studio condotto su 455 pazienti con osteoartrite dell'anca e del ginocchio (6 mesi di trattamento), dove è emersa, fra i due gruppi di trattamento, una sostanziale analogia nella valutazione globale del dolore, del dolore durante il movimento, della durata della rigidità dopo riposo, dell'efficacia globale e della qualità della vita (Figura 2).^[39]

4. Tollerabilità

- In due studi di confronto, condotti rispettivamente su 468 pazienti affetti da artrite reumatoide^[31] e su 411 pazienti affetti da osteoartrite del ginocchio^[35] e trattati per tre settimane con meloxicam 7,5 o 15 mg/die o placebo, il giudizio finale di tollerabilità, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi sono stati simili per entrambi i gruppi di trattamento.

- In uno studio condotto su 22 pazienti con artrite reumatoide e insufficienza renale lieve, trattati per 28 giorni con meloxicam alla dose di 15 mg/die, non è stata rilevata alcuna indicazione di

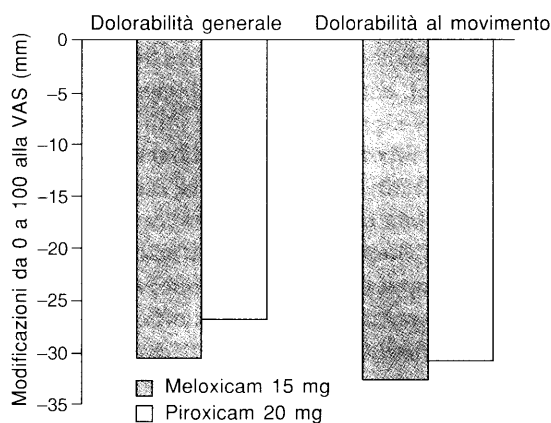


Fig. 2. Confronto fra l'efficacia del trattamento con meloxicam alla dose di 15 mg/die (n = 306) e piroxicam alla dose di 20 mg/die (n = 149), entrambi somministrati una volta al giorno per via orale in uno studio in doppio cieco, della durata di 6 mesi, condotto su pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio. Il grafico indica il grado di miglioramento della dolorabilità generale e al movimento, indicato su una scala visivo-analogica (VAS) graduata da 0 a 100 mm.^[39]

accumulo del farmaco e la funzionalità renale è rimasta invariata.^[40]

- In uno studio della durata di 6 mesi, condotto su 455 pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio, trattati con meloxicam (15 mg/die) e piroxicam (20 mg/die) in monosomministrazione giornaliera, la frequenza di eventi avversi è stata, rispettivamente, del 56,9 e 60,4%. Non è emersa alcuna differenza fra i due gruppi per quanto concerne tipologia e gravità degli eventi avversi. Gli eventi di tipo gastrointestinale sono stati i più frequenti e si sono presentati nel 24,2 % dei pazienti trattati con meloxicam e nel 30,2% di quelli trattati con piroxicam.

- Un'incidenza simile di eventi avversi è stata osservata in uno studio condotto su 379 pazienti affetti da artrite reumatoide, trattati per 6 mesi con meloxicam (7,5 mg/die) o naprossene (750 mg/die) [62,8 vs 58,8%]. Tuttavia, è emersa una significativa differenza nell'incidenza di eventi avversi di tipo gastrointestinale e nel numero di pazienti che, a causa di essi, ha sospeso il tratta-

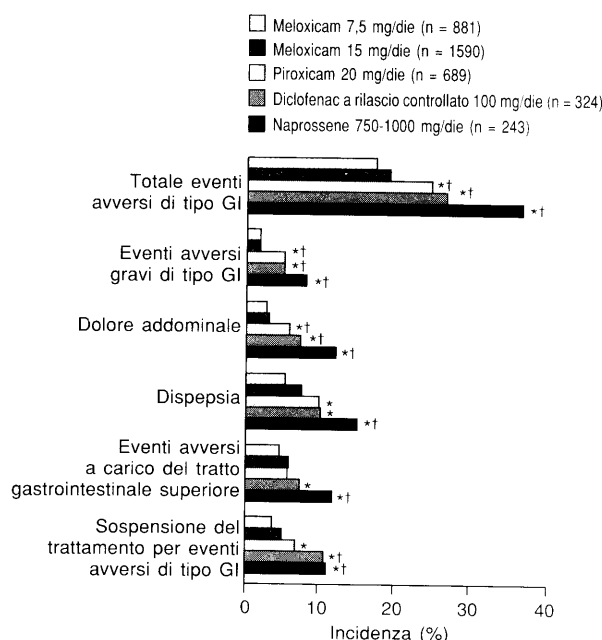


Fig. 3. Incidenza, negli studi clinici di confronto condotti in doppio cieco, di eventi avversi di tipo gastrointestinale (GI) in pazienti con artrite reumatoide o osteoartrite in trattamento con meloxicam alla dose di 7,5 o 15 mg/die, in monosomministrazione giornaliera. * $p < 0,05$ vs meloxicam 7,5 mg/die; † $p < 0,05$ vs meloxicam 15 mg/die.^[41]

mento. Nel gruppo trattato con meloxicam è stata rilevata una minore frequenza di eventi avversi (0,36 vs 0,52 eventi per paziente) e un minor numero di pazienti ha sospeso la terapia (6% vs 12,2%, $p = 0,046$).^[33]

• L'analisi generale dei dati degli studi condotti in doppio cieco su pazienti con artrite reumatoide od osteoartrite ha dimostrato che il meloxicam alla dose di 7,5 o 15 mg/die possiede un profilo di tollerabilità gastrointestinale significativamente superiore al piroxicam somministrato a dosi di 20 mg/die, diclofenac a rilascio controllato somministrato a dosi di 100 mg/die o naprossene somministrato a dosi di 750 o 1000 mg/die (Figura 3). L'incidenza di perforazioni gastrointestinali, ulcere o sanguinamenti è stata significativamente minore nei pazienti trattati con meloxicam

(0,1% per il dosaggio di 7,5 mg/die e 0,2% per il dosaggio di 15 mg/die) che non in quelli trattati con piroxicam alla dose di 20 mg/die (1,2%) o naprossene alla dose di 750 o 1000 mg/die (2,1%), e più bassa rispetto a quella dei pazienti trattati con diclofenac a rilascio controllato alla dose di 100 mg/die (0,6%). L'incidenza di eventi avversi caratteristici della terapia con FANS è stata simile in tutti i gruppi di trattamento.^[41]

• In uno studio in aperto condotto su 357 pazienti trattati, fino a 18 mesi, con meloxicam alla dose di 15 mg/die, eventi avversi sono stati osservati nel 69,7% dei pazienti. La loro correlazione col trattamento è stata giudicata possibile nel 13,5% dei casi, probabile nel 5,6% o certa nell'1,8%. Eventi avversi di tipo gastrointestinale sono stati osservati nel 28% dei pazienti, ma solo nello 0,8% tali eventi erano di tipo grave.^[23] Questo dato è certamente positivo se posto a confronto con l'incidenza annuale di eventi avversi di tipo gastrointestinale per i FANS tradizionali, che varia dal 2 al 4%.^[42]

5. Meloxicam: stato dell'arte

Meloxicam è un nuovo FANS che ha dimostrato, *in vitro* e *in vivo*, di possedere attività inibitoria maggiore verso la COX-2 che non verso la COX-1. La maggior parte dei FANS attualmente in commercio è di tipo non-selettivo o esercitano la loro attività inibitoria prevalentemente sulla COX-1. La selettività relativa di meloxicam verso COX-2 potrebbe contribuire al migliore profilo di tollerabilità rispetto ad altri FANS meno selettivi.^[43]

I risultati clinici da studi controllati dimostrano che meloxicam è efficace e ben tollerato nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite. I dati attualmente disponibili indicano che meloxicam ha un'efficacia pari a quella di piroxicam e di naprossene, dopo somministrazione orale in pazienti con artrite reumatoide, e che meloxicam potrebbe essere superiore a piroxicam, dopo somministrazione intramuscolare. Nei pazienti affetti da osteoartrite, meloxicam, dopo somministrazione orale, ha dimostrato efficacia pari a quella di

diclofenac e di piroxicam.

Il migliore profilo di tollerabilità gastrointestinale di meloxicam, osservato fino a oggi negli studi clinici, unitamente alle sue favorevoli proprietà farmacocinetiche, rendono meloxicam una promettente opzione terapeutica in pazienti con artrite reumatoide o osteoartrite.

Bibliografia

1. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10
2. Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, et al. Meloxicam: a new NSAID with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 21-8
3. Churchill L, Graham A, Shih C-K, et al. Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
4. Pairet M, Engelhardt G. Differential inhibition of COX-1 and COX-2 in vitro and pharmacological profile in vivo of NSAIDs. In: Vane J, Botting J, Botting R, editors. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs - COX-2 enzyme inhibitors. Lancaster: Kluwer Academic Publishers. In press
5. Pargellis CA, Rogers S, Pav S. Inhibition of prostaglandin H synthase by meloxicam. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
6. Rainsford KD, Ying C, Gadd SJ. Pharmacology of meloxicam compared with other NSAIDs at inflamed sites: effects on cartilage proteoglycan metabolism, synovial production of prostaglandins and interleukins, and polymorph oxyradicals. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
7. Bassleer C, Franchimont P. Effects of meloxicam compared to acetylsalicylic acid in human articular chondrocytes. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
8. Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, et al. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. In vitro and in vivo findings - part 2. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 29-38
9. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995; 44: 423-33
10. Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C. Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 548-5
11. Mohr W, Lehmann H. Chondroneutrality of meloxicam in spontaneously occurring osteoarthritis in rats and mice. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
12. Stichtenoth DO, Wagner B, Tsikas D, et al. Meloxicam does not inhibit platelet aggregation and renal prostaglandin E₂ synthesis in healthy volunteers. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
13. Patoia L, Santucci L, Furno P, et al. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptoms evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol*. In press
14. Busch U, Engelhardt G. Distribution of [¹⁴C]meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16 (2): 49-52
15. Türec D, Busch U, Heinzel G, et al. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 15: 23-30
16. Schmid J, Busch U, Heinzel G, et al. Meloxicam: pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 1995; 23 (11): 1206-13
17. Busch U, Heinzel G, Narjes H. Effect of food on pharmacokinetics of meloxicam, a new non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Agents Actions* 1991 Jan; 32: 52-3
18. Türec D, Busch U, Heinzel G, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995 May; 9: 270-6
19. Narjes H, Türec D, Busch U, et al. Tolerability and pharmacokinetics of meloxicam after i.m. administration. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
20. Busch U, Heinzel G, Narjes H, et al. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with hepatic cirrhosis in comparison to healthy volunteers. *Clin Drug Invest*. In press
21. Türec D, Schwarz A, Höffler D, et al. The pharmacokinetics of meloxicam in patients with end-stage renal failure on haemodialysis. A comparison with healthy volunteers. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
22. Degner F, Heinzel U, Busch G, et al. Transsynovial kinetics of meloxicam [abstract]. *Scand J Rheumatol* 1994 Suppl. 98: 121
23. Huskisson EC, Ghazlan R, Kurthen R, et al. A long term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. In press
24. Busch U, Heinzel G, Narjes H. The effect of cholestyramine on the pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 269-72
25. Busch U, Heinzel G, Narjes H, et al. Investigation of the interaction of meloxicam with cimetidine, Maalox or aspirin. *J Clin Pharmacol*. In press
26. Müller FO, Schall R, de Vaal AC, et al. Influence of meloxicam on furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 247-51
27. Degner FL, Heinzel G, Narjes H, et al. The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of β -acetyl-digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 486-8
28. Hübner G, Sander O, Degner F, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in RA patients [abstract]. *Scand J Rheumatol* 1994 Suppl. 98: 108
29. Auvinet B, Ziller R, Appelboom T, et al. A comparison of the onset and intensity of action of meloxicam ampoules and meloxicam capsules in sciatica. *Clin Ther* 1995; 17: 1078-90
30. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, et al. The efficacy and tolerability of an 8 day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
31. Lemmel EM, Bolten W, Bourgos-Vargas R, et al. A double-blind, randomized placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg once daily in patients with rheumatoid arthritis. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
32. Huskisson EC, Narjes H, Bluhmki E. A 3 week double blind, randomized multicentre trial comparing the efficacy and tolerability of meloxicam, a new NSAID, in daily doses of 15 and 30 mg with piroxicam 20 mg in patients with rheumatoid arthritis. Boehringer Ingelheim. (Data on file)

33. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barceló P, et al. A six months double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. In press
 34. Ghoslan PR, Bernhardt M, Vélicitat P, et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. In press
 35. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
 36. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a six-months, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol*. In press
 37. Goei Thé H, Lund B, Distel M, et al. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
 38. Lindén b, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol*. In press
 39. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. A six months double-blind study to compare the efficacy, safety and tolerability of meloxicam and piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Boehringer Ingelheim. (Data on file)
 40. Bird HA, Bevis PJR, Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatoid disease and mild renal impairment. *Br J Rheumatol*. In press
 41. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, et al. Global analysis of safety of a new NSAID, meloxicam. *Br J Rheumatol*. In press
 42. Paulus HE. FDA arthritis advisory committee meeting: serious gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs; drug-containing renal and biliary stones; diclofenac and carprofen approved. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1450-1
 43. Vane JR. NSAIDS, cox-2 inhibitors, and the gut. *Lancet* 1995 Oct 21; 346: 1105-6
-

Corrispondenza: *Stuart Noble*, Adis International Limited, Private Bag 65901, 41 Centorian Drive, Mairangi Bay, Auckland 10, New Zealand.