

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Meliam 15 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 15 mg meloksikama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 tableta sadrži 126,00 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Meliam 15 mg tablete su svijetlo žute, okrugle, bikonveksne tablete kosih rubova te promjera 9 mm, sa slovom B i brojkom 19 utisnutima sa svake strane ureza na jednoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za primjenu u odraslih bolesnika i djece starije od 16 godina za:

- Kratkotrajno simptomatsko liječenje egzacerbacije osteoartritisa.
- Dugotrajno simptomatsko liječenje reumatoidnog artritisa ili ankilozantnog spondilitisa.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Maksimalna dnevna doza meloksikama od 15 mg se ne smije prekoračiti.

Kombinirana primjena različitih doziranih oblika meloksikama (tablete, otopina za injekciju) ne smije prekoračiti ukupnu dnevnu dozu od 15 mg.

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.). Redovito treba procjenjivati bolesnikovu potrebu za simptomatskim liječenjem, kao i učinak liječenja, osobito u bolesnika s osteoartritisom.

Egzacerbacije osteoartritisa

7,5 mg/dan (pola tablete od 15 mg). Ukoliko je potrebno, ako ne dođe do poboljšanja, doza se može povećati na 15 mg/dan (jedna tableta od 15 mg).

Reumatoidni artritis i ankilozantni spondilitis

15 mg/dan (jedna tableta od 15 mg) (vidjeti također dio niže „Posebne skupine bolesnika“).

Ovisno o terapijskom odgovoru, doza se može smanjiti na 7,5 mg/dan (pola tablete od 15 mg).

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici (vidjeti dio 5.2.):

Preporučena doza za dugotrajno liječenje reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa u starijih bolesnika je 7,5 mg na dan (također vidjeti dio 4.2. „Bolesnici s povećanim rizikom od nuspojava“ i 4.4.).

Bolesnici s povećanim rizikom od nuspojava (vidjeti dio 4.4.)

Bolesnici s povećanim rizikom od nuspojava, zbog npr. prethodne gastrointestinalne bolesti ili povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti, trebaju liječenje započeti s dozom od 7,5 mg na dan (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.):

Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika koji su na dijalizi radi teškog zatajenja bubrega, doza ne smije biti veća od 7,5 mg na dan. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj. u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 25 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.):

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre, vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Meliam 15 mg tablete su kontraindicirane u djece i adolescenata mlađih od 16 godina (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Meliam tablete namijenjene su za oralnu primjenu.

Ukupnu dnevnu količinu treba uzeti u jednoj dozi, s vodom ili nekom drugom tekućinom, uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lijek je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- djeca i adolescenti mlađi od 16 godina
- preosjetljivost na lijekove sa sličnim mehanizmom djelovanja, npr. acetilsalicilna kiselina, drugi nesteroidni protuupalni (antiinflamatorni) lijekovi (NSAIL). Meloksikam se ne smije primjenjivati u bolesnika kod kojih su se nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugog NSAIL-a razvili znakovi astme, nosni polipi, angioneurotski edem ili urtikarija
- anamneza krvarenja ili perforacija u probavnom sustavu povezana s terapijom NSAIL-om
- aktivni ili ponavljajući gastrointestinalni vrijed/krvarenje u anamnezi (dvije ili više zasebnih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja)
- teško oštećenje funkcije jetre
- bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega koji nisu podvrgnuti dijalizi
- krvarenje iz probavnog sustava, anamneza cerebrovaskularnog krvarenja ili drugi poremećaji krvarenja
- teško zatajenje srca

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu smanjiti korištenjem najniže učinkovite doze u najkraćem vremenu koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. te niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike).

U slučaju nedostatnog terapijskog učinka ne smije se prekoračiti preporučena maksimalna dnevna doza, niti se smije dodavati drugi NSAIL u terapiju jer to može povećati toksičnost dok terapijska prednost nije dokazana. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu meloksikama i drugih NSAIL-a, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Meloksikam nije prikladan za liječenje bolesnika kojima je potrebno ublažavanje akutne boli.

Ukoliko nakon nekoliko dana od početka primjene meloksikama nema poboljšanja, potrebno je ponovno razmotriti kliničku korist liječenja.

Potrebno je provjeriti anamnezu ezofagitisa, gastritisa i/ili gastrointestinalnog vrieda kako bi se osiguralo njihovo potpuno izlječenje prije početka liječenja meloksikamom. Pažnja se rutinski obraća na mogućnost recidiva u bolesnika liječenih meloksikamom s prethodnom anamnezom ovog tipa.

Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije, koji mogu imati i smrtni ishod, prijavljeni su kod primjene svih NSAIL-a bilo kada tijekom primjene, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnju anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

U bolesnika s anamnezom vrieda, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.) te u starijih bolesnika, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava s povećanjem doze NSAIL-a. Takvi bolesnici trebaju započeti terapiju s najnižom mogućom dozom. Kod ovakvih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je potrebna istodobna terapija niskom dozom acetilsalicilne kiseline ili drugim lijekovima koji povećavaju rizik od gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti nastavak teksta i dio 4.5.), treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske crpke).

Bolesnici s anamnezom toksičnog učinka lijekova na probavni sustav, osobito ako su starije dobi, trebaju prijaviti bilo koji neočekivani abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebice u početku liječenja.

Bolesnicima koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu povećati rizik nastanka ulceracija ili krvarenja, kao što je heparin u kurativnoj primjeni ili u starijih bolesnika, antikoagulansi poput varfarina, drugi NSAIL, uključujući acetilsalicilnu kiselinu koja se daje u dozama ≥ 500 mg kao jednokratani unos ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna doza, ne preporučuje se kombinacija s meloksikamom (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko se u bolesnika koji uzimaju meloksikam pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, potrebno je prekinuti liječenje.

NSAIL treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom gastrointestinalne bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do egzacerbacije ovih stanja (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca potrebno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje budući da je zabilježeno zadržavanje tekućine i edemi povezani s liječenjem NSAIL lijekovima.

Preporučuje se kliničko praćenje krvnog tlaka za bolesnike pod rizikom prije početka terapije i osobito tijekom početka terapije meloksikamom.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAIL-a uključujući meloksikam (osobito u visokim dozama i pri dugotrajnoj terapiji) može biti povezana s malim povećanjem rizika od razvoja arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka koji bi isključili takav rizik za meloksikam.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolesti smiju uzimati meloksikam tek nakon pažljivog razmatranja. Slično razmatranje je potrebno prije uvođenja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje).

Kožne reakcije

- Po život opasne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljene su uz primjenu meloksikama.
- Bolesnike se mora savjetovati o znakovima i simptomima te pažljivo nadzirati zbog pojave kožnih reakcija. Rizik za pojavu SJS-a ili TEN-a najveći je tijekom prvih tjedana liječenja.
- Ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a (npr. progresivan kožni osip često s mjehurima ili mukoznim lezijama), liječenje meloksikamom mora se prekinuti.
- Najbolji rezultati u zbrinjavanju SJS-a i TEN-a postižu se ranom dijagnozom i trenutačnim prekidom liječenja bilo kojim suspektnim lijekom. Rano ukidanje lijeka povezano je s boljom prognozom.
- Meloksikam se više nikad ne smije ponovno uvesti u terapiju bolesnicima koji su tijekom njegove prethodne primjene razvili SJS ili TEN.

Prijavljeni su slučajevi fiksne erupcije izazvane lijekom kod primjene meloksikama.

Meloksikam se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji u anamnezi imaju fiksnu erupciju izazvanu lijekom povezanu s primjenom meloksikama. Kod primjene drugih oksikama može se pojaviti potencijalna križna reaktivnost.

Parametri jetrene i bubrežne funkcije

Kao i kod većine drugih NSAID-a, prijavljen je povremeni porast vrijednosti transaminaza i bilirubina u serumu ili ostalih parametara jetrene funkcije, kao i povećanje kreatinina u serumu i dušika ureje u krvi te poremećaji drugih laboratorijskih vrijednosti. Većina spomenutih poremećaja je blaga i prolazne naravi. Ako je neki od tih poremećaja značajan ili trajan, potrebno je prekinuti primjenu meloksikama i obaviti odgovarajuće pretrage.

Funkcionalno zatajenje bubrega

NSAID blokiranjem vazodilatatornog učinka renalnih prostaglandina mogu dovesti do funkcionalnog zatajenja bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Navedena nuspojava ovisna je o dozi, stoga je na početku liječenja ili nakon povećanja doze potrebno pažljivo praćenje diureze i bubrežne funkcije u bolesnika sa sljedećim čimbenicima rizika:

- starija dob
- istodobno liječenje ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzina II, sartanima, diureticima (vidjeti dio 4.5.)
- hipovolemija (neovisno o uzroku)
- kongestivno zatajenje srca
- zatajenje bubrega
- nefrotski sindrom
- lupusna nefropatija
- teško oštećena funkcija jetre (serumski albumin < 25 g/L ili Child Pugh score \geq 10)

U rijetkim slučajevima NSAID mogu biti uzrok intersticijskog nefritisa, glomerulonefritisa, renalne medularne nekroze ili nefrotskog sindroma.

Doza meloksikama u bolesnika u završnom stadiju bubrežnog zatajenja koji su na hemodijalizi ne smije biti veća od 7,5 mg. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj. u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 25 ml/min) nije potrebno smanjenje doze.

Zadržavanje natrija, kalija i vode

Prilikom uzimanja NSAID moguće je povećano zadržavanje natrija, kalija i vode, te utjecaj na natriuretski učinak diuretika. Nadalje, može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Kao rezultat može doći do precipitacije ili egzacerbacije edema, zatajenja srca ili hipertenzije kod osjetljivih bolesnika. Stoga je nužno kliničko praćenje bolesnika pod rizikom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Hiperkalemija

Hiperkalemija može biti izraženija kod dijabetesa ili istodobne primjene lijekova koji povećavaju razinu kalija (vidjeti dio 4.5.). U takvim slučajevima potrebno je redovito praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ostala upozorenja i mjere opreza

Starije, krhke ili oslabljene osobe često teže podnose nuspojave zbog čega ih je potrebno osobito pažljivo pratiti. Kao i kod drugih NSAIL-a, poseban je oprez potreban u starijih bolesnika u kojih su funkcije bubrega, jetre i srca često oštećene. Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAIL, osobito gastrointestinalno krvarenje i perforacije koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Meloksikam, poput ostalih NSAIL-a, može prikriti znakove podležće infekcije.

Primjena meloksikama može utjecati na plodnost žena te se njegova primjena ne preporučuje u žena koje planiraju trudnoću. U žena koje imaju poteškoća pri začeću, ili su u postupku medicinske obrade zbog neplodnosti, a pod terapijom su meloksikamom, treba razmotriti prekid terapije (vidjeti dio 4.6.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Meliam 15 mg tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Meliam 15 mg tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizici povezani s hiperkalemijom

Određeni lijekovi ili terapijske skupine mogu pospješiti hiperkalemiju: kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini (niske molekularne težine ili nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim.

Nastup hiperkalemije može ovisiti o tome postoje li povezani čimbenici.

Rizik se povećava kada se prethodno spomenuti lijekovi istodobno primjenjuju s meloksikamom.

Farmakodinamičke interakcije

Ostali NSAIL i acetilsalicilna kiselina

Ne preporučuje se kombinacija (vidjeti dio 4.4.) s drugim NSAIL, uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozama ≥ 500 mg kao jednokratna doza ili ≥ 3 g kao ukupni dnevni unos.

Kortikosteroidi (npr. glukokortikoidi)

Istodobna primjena s kortikosteroidima zahtijeva oprez zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija.

Antikoagulansi ili heparin

Znatno povećan rizik od krvarenja putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice. NSAIL mogu povećati učinke antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4.). Istodobna primjena NSAIL i antikoagulansa ili heparina u starijih bolesnika ili u kurativnim dozama se ne preporuča (vidjeti dio 4.4.).

U ostalim slučajevima primjene heparina (npr. preventivne doze), nužan je oprez zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ukoliko ovakvu terapijsku kombinaciju nije moguće izbjeći, potrebno je pažljivo praćenje INR.

Trombolitici i antitrombotici

Povećan rizik od krvarenja putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina-II

NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika i ostalih antihipertenziva. U nekih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s oštećenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II s lijekom koji inhibira ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg slabljenja bubrežne funkcije, uključujući i mogućnost za akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se ovakva kombinacija treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih ljudi. Bolesnici trebaju biti adekvatno hidrirani, a prilikom započinjanja istodobne terapije i periodički tijekom liječenja treba pratiti funkciju bubrega (vidjeti također dio 4.4.).

Ostali antihipertenzivi (npr. beta-blokatori)

Može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka beta-blokatora (zbog inhibicije prostaglandina s vazodilacijskim učinkom).

Inhibitori kalcineurina (npr. ciklosporin, takrolimus)

NSAIL mogu pojačati nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina putem učinaka posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tijekom ovakvog kombiniranog liječenja potrebno je pratiti bubrežnu funkciju, osobito u starijih osoba.

Deferasiroks

Istodobna primjena meloksikama s deferasiroksom može povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (ulceracije i krvarenje). Potreban je oprez u primjeni kombinacije ovih dvaju lijekova.

Farmakokinetičke interakcije

Učinak meloksikama na farmakokinetiku drugih lijekova

Litij

NSAIL povećavaju razinu litija u krvi (smanjujući izlučivanje litija bubrežima) koja može dosegnuti toksične vrijednosti. Ne preporučuje se istodobna primjena litija i NSAIL-a (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko se ovakva kombinacija lijekova ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litija u plazmi tijekom uvođenja meloksikama u liječenje, podešavanja doze i prekida primjene meloksikama.

Metotreksat

NSAIL mogu smanjiti tubularnu sekreciju metotreksata te time dovesti do povećanja koncentracije metotreksata u plazmi. Iz tog razloga se u bolesnika koji uzimaju visoke doze metotreksata (više od 15 mg/tjedno) ne preporučuje istodobna primjena NSAIL-a (vidjeti dio 4.4.).

Povećan rizik od interakcija između NSAIL-a i metotreksata treba imati na umu i u bolesnika koji uzimaju niske doze metotreksata, osobito u onih s oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko se ovakva kombinacija lijekova ne može izbjeći, potrebno je pratiti krvnu sliku i funkciju bubrega. Treba biti oprezan ukoliko se NSAIL i metotreksat uzimaju u razmaku manjem od 3 dana, jer se može povisiti koncentracija metotreksata u plazmi i time povećati njegova toksičnost.

Iako se farmakokinetika metotreksata (15 mg/tjedno) značajno ne mijenja ako se uzima istodobno s meloksikamom, treba imati na umu da hematološka toksičnost metotreksata može biti potencirana istodobnim uzimanjem NSAIL-a (vidjeti dio 4.8.).

Pemetreksed

Za istovremenu primjenu meloksikama s pemetreksedom kod bolesnika s klirensom kreatinina od 45 do 79 ml/min, primjena meloksikama se privremeno prekida na 5 dana prije, na dan, te 2 dana nakon primjene pemetrekseda. Ako je potrebna kombinacija meloksikama s pemetreksedom, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, osobito radi mijelosupresije i nuspojava u probavnom sustavu. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 45 ml/min), ne preporučuje se istodobna primjena meloksikama i pemetrekseda.

Kod bolesnika s urednom funkcijom bubrega (klirens kreatinina \geq 80 ml/min), doze od 15 mg meloksikama mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i, kao rezultat, povećati incidenciju nuspojava pemetrekseda. Stoga je potreban oprez u istodobnoj primjeni.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku meloksikama

Kolestiramin

Kolestiramin ubrzava eliminaciju meloksikama prekidom enterohepatičke cirkulacije čime se klirens meloksikama povećava za 50%, a poluvrijeme eliminacije smanjuje na 13±3 sata. Ova je interakcija klinički značajna.

Učinak kombinacije meloksikama i drugih lijekova na farmakokinetiku

Oralni antidijabetici (sulfonilureje, nateglinid)

Meloksikam se gotovo u potpunosti izlučuje metabolizmom jetre, od čega se oko dvije trećine metabolizira enzimom citokroma (CYP) P450 (glavni put CYP 2C9 i sporedni put CYP 3A4), a trećina drugim putevima kao što je oksidacija peroksidaze. Potencijal za farmakokinetičku interakciju treba uzeti u obzir kada se meloksikam i lijekovi za koje se zna da inhibiraju ili da se metaboliziraju putem CYP 2C9 i / ili CYP 3A4 primjenjuju istodobno. Interakcije putem CYP 2C9 mogu se očekivati u kombinaciji s lijekovima kao što su oralni antidijabetici (sulfonilureje, nateglinid), što može dovesti do povećane razine ovih lijekova u plazmi kao i meloksikama. Bolesnici koji uzimaju meloksikam s sulfonilurejama ili nateglinidom treba pažljivo pratiti zbog hipoglikemije.

Pri istodobnoj primjeni meloksikama s antacidima, cimetidinom i digoksinom nisu otkrivene klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Primjena meloksikama, kao i drugih lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, može utjecati na plodnost u žena te se ne preporučuje u žena koje planiraju trudnoću. U žena koje imaju poteškoće pri začeću ili onih koje su u postupku medicinske obrade zbog neplodnosti, treba razmisliti o prekidu primjene meloksikama.

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon uzimanja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od nastajanja malformacija srca povećava se s manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s povećanjem doze i duljine trajanja liječenja.

Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja pokazala je povećan pre- i post-implantacijski gubitak, te povećanu embrio-fetalnu smrtnost. Dodatno, životinje koje su inhibitore sinteze prostaglandina dobivale tijekom razdoblja organogeneze imale su povećanu incidenciju raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena meloksikama može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se meloksikam ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako meloksikam primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja meloksikamu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje meloksikamom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji koja može progredirati do bubrežnog zatajenja s oligohidramnionom (vidjeti prethodni dio teksta);

u majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu prouzročiti:

- moguće produljenje vremena krvarenja, odnosno antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciju kontrakcija maternice što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Slijedom toga, meloksikam je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Iako nema podataka specifičnih za meloksikam kod ljudi, poznato je da se NSAIL izlučuju u majčino mlijeko. Meloksikam je pronađen u mlijeku životinja. Stoga primjenu u dojilja treba izbjegavati.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema posebnih studija o učinku meloksikama na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju njegovog farmakodinamičkog profila i prijavljenih nuspojava može se zaključiti da meloksikam vjerojatno ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ukoliko se jave nuspojave poput poremećaja vida, uključujući zamučeni vid, omaglice, pospanosti, vrtoglavice ili drugih poremećaja središnjeg živčanog sustava, preporučuje se izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

a) Opći opis

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAIL-a (osobito u visokim dozama i pri dugotrajnoj terapiji) može biti povezana s lagano povećanim rizikom od razvoja arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca u vezi s NSAIL terapijom.

Najčešće primijećene nuspojave vezane su uz gastrointestinalni sustav. Mogu se javiti gastrointestinalni vrijed, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad fatalno, naročito u starijih (vidjeti dio 4.4.). Nakon uzimanja lijeka prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Manje često je zabilježen gastritis.

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR): Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost nuspojava navedenih u tablici niže temelji se na odgovarajućoj učestalosti prijavljenih nuspojava u 27 kliničkih ispitivanja s trajanjem liječenja od najmanje 14 dana. Podaci se temelje na kliničkim ispitivanjima u koja je bilo uključeno ukupno 15 197 bolesnika koji su dobivali meloksikam oralno u dnevnoj dozi od 7,5 ili 15 mg u obliku tableta ili kapsula tijekom razdoblja do godine dana.

Uključene su i nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definirana je prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

b) Tablični prikaz nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: anemija rijetko: poremećaj broja krvnih stanica (uključujući diferencijalni broj leukocita), leukopenija, trombocitopenija Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio c).
Poremećaji imunološkog sustava	manje često: alergijske reakcije, osim anafilaktičkih ili anafilaktoidnih nepoznato: anafilaktička/anafilaktoidna reakcija
Psihijatrijski poremećaji	rijetko: poremećaji raspoloženja, noćne more nepoznato: konfuzija, dezorijentiranost
Poremećaji živčanog sustava	često: glavobolja manje često: omaglica, somnolencija
Poremećaji oka	rijetko: smetnje vida, uključujući zamućen vid, konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	manje često: vrtoglavica rijetko: tinitus
Srčani poremećaji	rijetko: palpitacije
Krvožilni poremećaji	manje često: povišenje krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.), crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rijetko: astma u osoba alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAIL-e
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često: probavni poremećaji poput dispepsije, mučnine, povraćanja, bolova u abdomenu, konstipacije, nadutosti, proljeva manje često: okultno ili makroskopsko gastrointestinalno krvarenje, stomatitis, gastritis, podrigivanje rijetko: kolitis, gastroduodenalni vrijed, ezofagitis vrlo rijetko: gastrointestinalna perforacija nepoznato: pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	manje često: poremećena funkcija jetre (npr. povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina) vrlo rijetko: hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često: angioedem, svrbež, osip rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija vrlo rijetko: bulozni dermatitis, eritema multiforme nepoznato: reakcija fotosjetljivosti, fiksna erupcija izazvana lijekom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često: retencija natrija i vode, hiperkalemija (vidjeti dio 4.4. i 4.5.), poremećeni testovi bubrežne funkcije (povišene vrijednosti serumskog kreatinina i/ili ureje) vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato: neplodnost kod žena, kašnjenje ovulacije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često: edemi, uključujući i edem donjih ekstremiteta

c) Podaci koji se odnose na pojedinačne ozbiljne nuspojave i/ili nuspojave koje se često pojavljuju

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze u bolesnika istovremeno liječenih meloksikamom i drugim potencijalno mijelotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.5.).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija mogu imati težak oblik s mogućnošću smrtnog ishoda, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

d) Nuspojave koje još nisu zabilježene prilikom primjene meloksikama, ali se mogu pripisati drugim lijekovima iz te skupine

Organsko oštećenje bubrega koje vjerojatno rezultira akutnim zatajenjem bubrega: prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijskog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotskog sindroma i papilarne nekroze (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeno je zatajenje srca povezano s liječenjem NSAIL-ima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi akutnog predoziranja NSAIL-ima obično su ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju, koji se obično povlače uz primjenu suportivnih mjera. Moguća je i pojava krvarenja iz probavnog sustava. Kao posljedice teškog trovanja mogu se javiti hipertenzija, akutno zatajenje bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija disanja, koma, konvulzije, kardiovaskularni kolaps i zastoj rada srca. Anafilaktoidne reakcije su zabilježene pri terapijskim dozama NSAIL-a te se mogu javiti i kod predoziranja.

Zbrinjavanje

Bolesnici se zbrinjavaju simptomatskim i suportivnim liječenjem nakon predoziranja NSAIL-ima.

Kliničkim ispitivanjem dokazano je da kolestiramin, primijenjen oralno u dozi od 4 g tri puta na dan, ubrzava uklanjanje meloksikama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; oksikami
ATK oznaka: M01AC06

Meloksikam je NSAIL iz grupe oksikama, s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim svojstvima.

Protuupalno djelovanje meloksikama dokazano je u klasičnim modelima upale. Točan mehanizam djelovanja, kao i kod ostalih NSAIL, nije poznat. Međutim, postoji barem jedan mehanizam djelovanja zajednički svim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (uključujući meloksikam): inhibicija biosinteze prostaglandina koji su poznati medijatori upale.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Meloksikam se dobro apsorbira iz probavnog sustava što rezultira visokom apsolutnom bioraspoloživosti od otprilike 90% nakon oralne primjene (kapsule). Pokazalo se da su tablete, oralna suspenzija i kapsule bioekvivalentne.

Nakon jednokratne doze meloksikama, medijan vršne koncentracije u plazmi postiže se unutar 2 sata kod suspenzije te unutar 5-6 sati kod solidinih oralnih oblika doziranja (kapsule i tablete).

Nakon višekratne primjene, stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 3-5 dana. Doziranjem jednom dnevno postiže se koncentracija lijeka u plazmi s relativno malim tzv. peak-trough fluktuacijama u rasponu od 0,4 do 1,0 µg/ml za dozu od 7,5 mg ili u rasponu od 0,8 do 2,0 µg/ml za dozu od 15 mg (C_{\min} odnosno C_{\max} u stanju dinamičke ravnoteže). Prosječna vršna plazmatska koncentracija meloksikama u

stanju dinamičke ravnoteže postiže se unutar 5-6 sati za tablete, kapsule i oralnu suspenziju. Istodobni unos hrane ili primjena anorganskih anatacida nema utjecaja na stupanj apsorpcije meloksikama nakon oralne primjene.

Distribucija

Meloksikam se snažno veže za proteine plazme, uglavnom albumine (99%). Meloksikam prodire u sinovijalnu tekućinu te tamo postiže koncentracije koje iznose približno 50% plazmatskih koncentracija. Volumen distribucije je nizak i iznosi otprilike 11 L nakon i.m. ili i.v. primjene te pokazuje interindividualne varijacije od 7-20%. Volumen distribucije nakon primjene višestrukih oralnih doza meloksikama (7,5 do 15 mg) iznosi otprilike 16 L s koeficijentima varijacija u rasponu od 11 do 32%.

Biotransformacija

Meloksikam prolazi opsežnu biotransformaciju u jetri. U urinu se mogu naći 4 različita metabolita meloksikama koji su svi farmakodinamički inaktivni. Glavni metabolit 5'-karboksimeleloksikam (60% primijenjene doze) nastaje oksidacijom intermedijarnog metabolita 5'-hidroksimeleloksikama, koji se također izlučuje u manjoj mjeri (9% ukupne doze). Rezultati *in vitro* studija ukazuju na vrlo važnu ulogu CYP 2C9 u ovom metaboličkom putu meloksikama, uz manji doprinos izoenzima CYP 3A4. Preostala dva metabolita, koji predstavljaju 16% odnosno 4% primijenjene doze, vjerojatno nastaju zbog aktivnosti peroksidaze bolesnika.

Eliminacija

Meloksikam se uglavnom izlučuje u obliku metabolita i pojavljuje se u jednakim omjerima u mokraći i stolici. Manje od 5% dnevne doze izlučuje se nepromijenjeno stolicom, a urinom se nepromijenjen izlučuje samo u tragovima.

Prosječno poluvrijeme eliminacije varira između 13 i 25 sati nakon oralne, i.m. i i.v. primjene. Ukupni plazmatski klirens iznosi otprilike 7-12 ml/min nakon pojedinačne doze oralnim, intravenskim ili rektalnim putem.

Linearnost/nelinearnost

Meloksikam pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 7,5 do 15 mg nakon oralne ili intramuskularne primjene.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Bolesnici s insuficijencijom jetre/bubrega

Na farmakokinetiku meloksikama nema značajan učinak niti insuficijencija jetre niti blaga do umjerena insuficijencija bubrega. Osobe s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imale su značajno veći ukupni klirens lijeka. Smanjeno vezanje za proteine je primijećeno u bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega. U terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja, povećanje volumena distribucije može dovesti do povećanja koncentracije slobodnog meloksikama (vidjeti dio 4.2. i 4.3.).

Starije osobe

Stariji muškarci pokazali su slične prosječne farmakokinetičke parametre u usporedbi s onima u mladih muškaraca. Starije žene pokazale su više AUC-vrijednosti i dulje poluvrijeme eliminacije u usporedbi s onima u mladih osoba oba spola. U starijih je osoba prosječni plazmatski klirens meloksikama u stanju dinamičke ravnoteže nešto niži nego u mlađih osoba (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema pretkliničkim ispitivanjima toksikološki profil meloksikama identičan je profilu drugih NSAIL: gastrointestinalni ulkusi i erozije te renalna papilarna nekroza pri visokim dozama tijekom kronične primjene u dvije životinjske vrste.

U ispitivanjima utjecaja meloksikama na fertilitet štakora uočen je smanjen broj ovulacija te inhibicija implantacije kao i embriotoksični učinci lijeka (veća resorpcija) kada je primijenjen u dozama koje su bile toksične za majku (1 mg/kg i više).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu pokazala teratogenost pri oralnim dozama meloksikama do 4 mg/kg na štakorima i 80 mg/kg na kunićima.

Doze kod kojih su zabilježeni toksični učinci prelazile su kliničku dozu (7,5-15 mg) za 5 do 10 puta na bazi mg/kg (osoba od 75 kg).

Uočeni su fetotoksični učinci na kraju gestacije koji su zajednički svim inhibitorima sinteze prostaglandina.

Nekliničke studije pokazuju da se meloksikam može naći u mlijeku životinja koje doje.

Nema dokaza o mutagenom učinku meloksikama bilo *in vitro* ili *in vivo*.

Primjenom doza višestruko većih od onih u kliničkoj primjeni, nije otkriven karcinogeni učinak meloksikama na štakorima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
natrijev citrat
krospovidon

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-417661440

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. srpnja 2023.