

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MOVALIS 15 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 15 mg meloksikama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži laktoza hidrat, što odgovara 19,0 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetložuta, okrugla tableta s urezanim logotipom tvrtke na jednoj strani te razdjelnim urezom i oznakom 77C/77C na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- kratkotrajno simptomatsko liječenje egzacerbacija osteoartritisa
- dugotrajno simptomatsko liječenje reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa
- Movalis tablete su indicirane u odraslih i djece starije od 16 godina

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ukupna dnevna količina primjenjuje se u obliku jednokratnog doziranja.

Neželjeni učinci se mogu minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem mogućem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.). Periodički se ocjenjuje bolesnikova potreba za simptomatskim liječenjem, te učinak liječenja, osobito kod bolesnika s osteoartritisom.

- egzacerbacije osteoartritisa: 7,5 mg/dan (polovina tablete od 15 mg).
U slučaju potrebe, 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)
(također vidjeti dio «Posebne skupine bolesnika»).

Sukladno terapijskom učinku, doza se može sniziti na 7,5 mg/dan (polovina tablete od 15 mg).

NE SMIJE SE PREKORAČITI DOZA OD 15 mg/dan.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici (vidjeti dio 5.2.)

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

Bolesnici s povećanim rizikom od nuspojava (vidjeti dio 4.4)

Kod bolesnika s povećanim rizikom od nuspojava, npr., prethodne gastrointestinalne bolesti ili s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, liječenje je potrebno započeti dozom od 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje bubrega (vidjeti dio 5.2.)

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

Za bolesnike koji su na dijalizi zbog završne faze zatajenja bubrega, doza ne smije biti viša od 7,5 mg dnevno.

Za bolesnike s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (tj. bolesnici s klirensom kreatinina višim od 25 ml/min), nije potrebno smanjenje doze meloksikama.

Oštećenje jetre (vidjeti dio 5.2.)

Za bolesnike s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre, nije potrebno smanjenje doze meloksikama (Za bolesnike s teško oštećenom funkcijom jetre, vidjeti dio 4.3.)

Pedijatrijska populacija

Movalis 15 mg tablete su kontraindicirane u djece i adolescenata ispod 16 godina starosti (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Movalis 15 mg tablete se uzimaju uz obrok s vodom ili nekom drugom tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lijek kontraindiciran je u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6. 'Plodnost, trudnoća i dojenje');
- djeca i adolescenti ispod 16 godina starosti;
- preosjetljivost na tvari sa sličnim mehanizmom djelovanja, npr. NSAR-i, acetilsalicilna kiselina. Meloksikam se ne smije primjenjivati kod bolesnika sa znakovima razvoja astme, nosnih polipa, angioedema ili urtikarije nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAR-a;
- anamneza krvarenja ili perforacije u probavnom sustavu povezana s terapijom NSAR-a;
- aktivni, ili anamnestički ponavljani peptički vrijed/krvarenje (dvije ili više različitih epizoda ulceracija ili krvarenja);
- teško oštećena funkcija 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

Neželjeni učinci mogu se minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem mogućem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. te gastrointestinalni i kardiovaskularni rizici u nastavku teksta).

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

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

U slučaju izostanka poboljšanja nakon nekoliko dana, potrebno je ponovno ocijeniti kliničke pozitivne učinke liječenja.

Potrebno je poznavati svaku anamnezu ezofagitisa, gastritisa i/ili peptičkog vrieda da bi se osiguralo njihovo potpuno izlječenje prije početka liječenja meloksikamom. Pažnja se rutinski obraća na mogućnost recidiva kod bolesnika liječenih meloksikamom s prethodnom anamnezom ovog tipa.

Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija, s mogućnošću smrtnog ishoda su prijavljeni uz sve NSAR-e, u svakom trenutku tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih anamnestičkih podataka teških gastrointestinalnih događaja.

Kod bolesnika s anamnezom vrieda, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.) te kod starijih bolesnika, rizik od gastrointestinalnih krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu se povećava uz povišenje doze NSAR-a. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju najnižom mogućom dozom. Kod navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodno liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak teksta i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske crpke).

Bolesnici s anamnezom toksičnog učinka lijekova na probavni sustav, osobito stariji, moraju prijaviti svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito gastrointestinalna krvarenja), posebice na početku liječenja.

Bolesnicima koji uzimaju istodobno lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što je liječenje heparinima u kurativnoj ili gerijatrijskoj primjeni, antikoagulansi kao što je varfarin, drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, ili acetilsalicilna kiselina koja se daje u dozama ≥ 500 mg kao jednokratni unos ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna doza, ne preporučuje se kombinacija s meloksikamom (vidjeti dio 4.5.).

U slučaju pojave gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracija kod bolesnika na meloksikamu, potrebno je prekinuti liječenje.

Potreban je oprez u primjeni NSAR-a kod bolesnika s anamnestičkim podacima o bolestima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da može doći do egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potrebni su odgovarajuće praćenje i savjet za bolesnike s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca, s obzirom da su zadržavanje tekućine i edem prijavljeni u vezi s terapijom NSAR-ima.

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

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da primjena pojedinih NSAR-a, uključujući meloksikam (osobito pri visokim dozama i u dugotrajnoj primjeni) mogu biti povezani s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dostatnih podataka za isključenje takvog rizika za meloksikam.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću, i/ili cerebrovaskularnom bolešću smiju se liječiti meloksikamom isključivo nakon pažljivog razmatranja. Slično razmatranje je potrebno i prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika koji imaju rizične faktore za razvoj kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Kožne reakcije

- Po život opasne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljene su uz primjenu Movalisa.
- 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 Movalisom mora se prekinuti.
- Najbolji rezultati u zbrinjavanju SJS-a i TEN-a postižu se ranom dijagnozom i trenutačnim prekidom liječenja bilo kojim suspektim lijekom. Rano ukidanje lijeka povezano je s boljom prognozom.
- Movalis 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

Poput većine ostalih NSAR-a, prijavljen je povremen porast vrijednosti transaminaza i bilirubina u serumu ili porast vrijednosti ostalih parametara jetrene funkcije, kao i porast kreatinina u serumu i dušika ureje u krvi te poremećaji drugih laboratorijskih vrijednosti. Većina spomenutih poremećaja uključuju blage i prolazne abnormalnosti. Ako su ti poremećaji značajni ili trajni, potrebno je prekinuti primjenu meloksikama te obaviti odgovarajuće pretrage.

Funkcionalno zatajenje bubrega

NSAR-i inhibiraju vazodilatacijski učinak bubrežnih prostaglandina, čime mogu dovesti do funkcionalnog zatajenja bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Navedena nuspojava je ovisna o dozi. Na početku liječenja ili nakon povišenja doze, preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije, uključujući volumen diureze kod bolesnika sa sljedećim čimbenicima rizika:

- starije osobe
- istovremeno liječenje s npr. ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina II, sartanima diureticima (vidjeti dio 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija)
- hipovolemija (bez obzira na uzrok)
- kongestivno zatajenje srca
- zatajenje bubrega

- nefrotski sindrom
- lupusna nefropatija
- teško oštećena funkcija jetre (serumski albumin <25 g/l ili *Child-Pugh score* ≥10).

U rijetkim slučajevima NSAR-i mogu izazvati intersticijski nefritis, glomerulonefritis, renalnu medularnu nekrozu ili nefrotski sindrom.

Doza meloksikama za bolesnike s krajnjim stadijem zatajenja bubrega na hemodijalizi ne smije premašiti 7,5 mg. Nije potrebno smanjenje doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (tj. za bolesnike s klirensom kreatinina višim od 25 ml/min).

Zadržavanje natrija, kalija i vode

Može doći do indukcije zadržavanja natrija, kalija i vode te interferencije s natriuretskim učincima diuretika uz primjenu NSAR-a. Nadalje, se može pojaviti smanjenje 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 potrebno kliničko praćenje bolesnika pod rizikom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Hiperkalijemija

Hiperkalijemija može biti izraženija kod dijabetesa ili kod istodobne primjene lijekova koji pojačavaju kalijemiju (vidjeti dio 4.5.). U takvim slučajevima potrebno je redovno praćenje vrijednosti kalija.

Ostala upozorenja i mjere opreza

Nuspojave često lošije podnose starije, fragilne ili oslabljene osobe, koje stoga zahtijevaju pažljivo praćenje. Kao i u primjeni drugih NSAR-a, potrebna je osobita pažnja kod starijih, koji često imaju oštećenu funkciju bubrega, jetre i srca. Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava NSAR-a, osobito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu imati fatalan ishod (vidjeti dio 4.2.).

Meloksikam, poput ostalih NSAR-a, može prikriti simptome osnovne infektivne bolesti.

Primjena meloksikama može utjecati na plodnost te se ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje su u postupku zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene meloksikama (vidjeti dio 4.6.).

Movalis 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.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rizici povezani s hiperkalijemijom

Određeni lijekovi ili terapijske skupine mogu pospješiti hiperkalijemiju: 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 hiperkalijemije može ovisiti o tome postoje li povezani čimbenici.

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

Farmakodinamičke interakcije

Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR-i) i acetilsalicilna kiselina

Ne preporučuje se u kombinaciji (vidjeti dio 4.4.) s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, acetilsalicilnom kiselinom u dozama ≥ 500 mg kao jednokratni unos ili ≥ 3 g kao ukupno dnevno doziranje).

Kortikosteroidi (npr. glukokortikoidi)

Istovremena primjena s kortikosteroidima zahtijeva oprez zbog povećanog rizika od krvarenja ili ulceracije u probavnom sustavu.

Antikoagulans ili heparin

Značajno povećani rizik od krvarenja putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice. NSAR-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). Ne preporučuje se istovremena primjena NSAR-a i antikoagulansa ili heparina u gerijatrijskoj primjeni ili kurativnoj dozi (vidjeti dio 4.4.).

U ostalim slučajevima primjene (npr. preventivnih doza) heparina potreban je oprez zbog povećanog rizika od krvarenja.

Ako nije moguće izbjeći navedenu kombinaciju lijekova, potrebno je pažljivo praćenje INR.

Trombolitici i antitrombotici

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

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-i)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

NSAR-i mogu smanjiti učinak diuretika i ostalih antihipertenzivnih lijekova. Kod pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani ili stariji bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega), istodobna primjena ACE-inhibitora ili antagonista angiotenzina II te lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, koje je većinom reverzibilno. Stoga je potreban oprez u primjeni ove kombinacije, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnici trebaju biti dovoljni hidrirani te se preporučuje praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne terapije i periodički tijekom terapije (vidjeti također dio 4.4.).

Ostali antihipertenzivni lijekovi (npr. beta-blokatori)

Što se tiče posljednje spomenutog može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka beta-blokatora (zbog inhibicije prostaglandina s vazodilacijskim učinkom).

Inhibitori kalcineurina (npr. ciklosporin, takrolimus)

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina putem učinaka posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tijekom kombinirane primjene potrebno je pratiti funkciju bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije, osobito kod starijih bolesnika.

Deferasiroks

Istodobna primjena meloksikama s deferasiromsom 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

Prijavljeno je da NSAR-i povisuju vrijednost litija u krvi (smanjenjem izlučivanja litija putem bubrega), što može dovesti do toksičnih vrijednosti. Ne preporučuje se istodobna primjena litija i NSAR-a. U slučaju nužnosti takve kombinacije lijekova, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti litija u plazmi na početku, tijekom podešavanja i kod prekida liječenja meloksikamom.

Metotreksat

NSAR-i mogu smanjiti tubularnu sekreciju metotreksata te dovesti do povišenja koncentracije metotreksata u plazmi. Stoga se bolesnicima koji uzimaju visoke doze metotreksata (više od 15 mg/tjedan) ne preporučuje istodobna primjena NSAR-a (vidjeti dio 4.4.).

Kod bolesnika koji primjenjuju niske doze metotreksata, osobito kod onih s oštećenom funkcijom bubrega, također treba razmotriti mogućnost interakcije NSAR-a i metotreksata. U slučaju da je ta kombinacija lijekova nužna, potrebno je pratiti krvnu sliku i funkciju bubrega. Treba biti oprezan ako se NSAR-i i metotreksat uzimaju u razmaku manjem od 3 dana, jer se može povećati koncentracija metotreksata u plazmi, te povećati toksičnost. Premda istodobna primjena meloksikama ne utječe značajno na farmakokinetiku metotreksata (15 mg/tjedan), potrebno je uzeti u obzir da istodobna primjena s NSAR-a pojačava hematološku toksičnost metotreksata (vidjeti dio 4.8.).

Pemetreksed

Za istovremenu primjenu meloksikama s pemetreksedom kod bolesnika s klirens 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.

Farmakokinetičke interakcije: Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku meloksikama

Kolestiramin

Kolestiramin ubrzava eliminaciju meloksikama prekidajući enterohepatičku cirkulaciju, čime klirens meloksikama povećava za 50%, a vrijeme poluživota se smanjuje na 13 ± 3 sata. Navedena je interakcija klinički značajna.

Farmakokinetičke interakcije: Učinak kombinacije meloksikama i drugih lijekova na farmakokinetiku

Oralni antidiabetici (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 antidiabetici (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.

Nisu otkrivene klinički značajne farmakokinetičke interakcije među lijekovima pri istodobnoj primjeni s antacidima, cimetidinom i digoksinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju da primjena inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane trudnoće povećava rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize. Apsolutni rizik od nastanka malformacije srca povećava se u rasponu manjem od 1% do otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i duljinom trajanja terapije. Kod životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina

može rezultirati povećanim prijeimplantacijskim i poslijeimplantacijskim gubitkom, te povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, prijavljena je povećana incidencija raznih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, u životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogenetičkog razdoblja.

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 (prijevremeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinak inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već pri vrlo malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Posljedično, 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 NSAR-i izlučuju u majčino mlijeko. Meloksikam je pronađen u mlijeku životinja. Stoga je potrebno izbjegavati njihovu primjenu u dojlja.

Plodnost

Primjena meloksikama, poput drugih lijekova za koje se zna da inhibiraju ciklooksigenazu / sintezu prostaglandina, može utjecati na plodnost u žena te se ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje su u postupku zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene meloksikama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema posebnih kliničkih istraživanja sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, na temelju farmakodinamičkog profila i prijavljenih nuspojava može se zaključiti da meloksikam vjerojatno nema ili ima neznatan učinak na navedene sposobnosti.

Međutim, ako dođe do nuspojava kao što su poremećaji vida, uključujući zamućeni vid, omaglicu, pospanost, vrtoglavicu ili druge poremećaje središnjeg živčanog sustava, preporučuje se izbjegavati upravljanje vozilima i rad na strojevima.

4.8. Nuspojave

a) Opći opis

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da primjena pojedinih NSAR-a (osobito pri visokim dozama i u dugotrajnom liječenju) može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su edem, hipertenzija i kardijalno zatajenje u vezi s liječenjem NSAR-ima.

Najčešće primijećene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički vrijed, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4.). Nakon davanja lijeka prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnova bolesti (vidjeti dio 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). Manje često je zabilježena pojava gastritisa.

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

Niže navedene učestalosti nuspojava temelje se na odgovarajućoj učestalosti pojavljivanja prijavljenih nuspojava u 27 kliničkih ispitivanja s trajanjem liječenja od barem 14 dana. Podaci se temelje na kliničkim ispitivanjima u koja je bilo uključeno ukupno 15 197 bolesnika, koji su liječeni oralno dnevnom dozom od 7,5 ili 15 mg meloksikama u obliku tableta ili kapsula tijekom razdoblja do jedne godine.

Uključene su nuspojave koje su objavljene kao rezultat prijave dobivenih u vezi s primjenom lijeka koji je stavljen na tržište.

Nuspojave su klasificirane po učestalosti njihova pojavljivanja prema slijedećoj klasifikaciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

b) Tablični prikaz nuspojava

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	manje često
	abnormalni broj krvnih stanica (uključujući diferencijalni broj leukocita); leukopenija; trombocitopenija	rijetko
	Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio c).	
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije osim anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija	manje često
	anafilaktička reakcija; anafilaktoidna reakcija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji raspoloženja; noćne more	rijetko
	konfuzna stanja; dezorijentacija	nepoznato

Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica; somnolencija	manje često
Poremećaji vida	smetnje vida, uključujući zamućen vid; konjuktivitis	rijetko
Poremećaji uha i ravnoteže	vertoglavica	manje često
	tinitus	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji krvožilnog sustava	povišeni krvni tlak (vidjeti dio 4.4.); crvenilo uz osjećaj vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	astma kod osoba koje su alergične na acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAR-e	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	poremećaji probavnog sustava, kao što su: dispepsija, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, konstipacija, nadutost, proljev	vrlo često
	okultno ili makroskopsko gastrointestinalno krvarenje; stomatitis; gastritis; eruktacija	manje često
	kolitis; gastroduodenalni vrijed; ezofagitis	rijetko
	gastrointestinalna perforacija	vrlo rijetko
	pankreatitis	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	poremećaj jetrene funkcije (npr. povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina)	manje često
	hepatitis	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem; pruritus; osip	manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom; toksična epidermalna nekroliza; urtikarija	rijetko
	bulozni dermatitis; multififormni eritem	vrlo rijetko
	reakcije fotoosjetljivosti; fiksna erupcija izazvana lijekom (vidjeti dio 4.4)	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	retencija natrija i vode; hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.); abnormalnosti u nalazu bubrežne funkcije (povišene vrijednosti kreatinina i/ili ureje u serumu)	manje često
	akutno zatajenje bubrega, osobito kod bolesnika koji spadaju u rizičnu skupinu (vidjeti dio 4.4.).	vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	neplodnost kod žena; kašnjenje ovulacije	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem uključujući edem donjih udova	manje često

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

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze kod bolesnika koji su istovremeno s meloksikamom uzimali i druge potencijalno mijelotoksične lijekove (vidjeti dio 4.5.).

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

d) Nuspojave koje još uvijek nisu primijećene u vezi s ovim lijekom, ali se općenito mogu pripisati drugim lijekovima iz iste skupine

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

Prijavljeno je zatajenje srca povezano s liječenjem NSAR-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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi akutnog predoziranja NSAR-ima su obično ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i bolove u epigastriju, a isti se obično povlače nakon suportivnih mjera. Može se pojaviti i krvarenje iz probavnog sustava. Kao posljedice teškog trovanja mogu se javiti hipertenzija, akutno zatajivanje bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija disanja, koma, konvulzije, kardiovaskularni kolaps i zastoj rada srca. Anafilaktoidne reakcije su prijavljene pri terapijskim dozama NSAR-a te se mogu javiti nakon predoziranja.

Zbrinjavanje

Bolesnici se zbrinjavaju simptomatski, uz suportivne mjere za održavanje nakon predoziranja NSAR-ima.

Ubrzano uklanjanje meloksikama oralnim dozama kolestiramina od 4 g triput dnevno pokazano je u kliničkom ispitivanju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Meloksikam je nesteroidni protuupalni lijek (NSAR) iz grupe oksikama koji ima protuupalna, analgetska i antipiretska svojstva.

Protuupalna aktivnost meloksikama dokazana je u klasičnim modelima upale. Poput ostalih NSAR-a, točan mehanizam djelovanja nije poznat. Međutim, postoji minimalno jedan mehanizam djelovanja koji je zajednički sa ostalim NSAR-ima (uključujući meloksikam): inhibicija biosinteze prostaglandina, koji su poznati medijatori upale.

5.2. Farmakinetička svojstva

Apsorpcija

Meloksikam se dobro apsorbira iz probavnog sustava, što rezultira visokom apsolutnom bioraspoloživošću od oko 90% nakon oralne primjene (kapsula). Tablete, oralna suspenzija i kapsule pokazali su se bioekvivalentima.

Nakon jednokratne doze meloksikama, medijan vršne koncentracije u plazmi postiže se u roku 2 sata uz suspenziju te u roku 5-6 sati u solidnim oralnim oblicima doziranja (kapsule i tablete). Nakon višekratne primjene, stanja dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3-5 dana. Jednokratnim dnevnim doziranjem postiže se prosječna 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} i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže). Prosječna vršna plazmatska koncentracija meloksikama u stanju dinamičke ravnoteže postiže se u roku 5-6 sati za tablete, kapsule i oralnu suspenziju. Koncentracije meloksikama pri kontinuiranoj primjeni tijekom više od godine dana slične su onima koje su zabilježene u trenutku kada je stanje dinamičke ravnoteže postignuto prvi put.

Istovremeni unos hrane ili primjena neorganskih antacida nema utjecaj na omjer apsorpcije meloksikama nakon oralne primjene.

Distribucija

Meloksikam se u velikoj mjeri veže za proteine plazme, osobito albumin (99%). Meloksikam prodire u sinovijsku tekućinu te tamo postiže koncentracije koje iznose približno polovinu koncentracija u plazmi.

Volumen distribucije je nizak i iznosi otprilike 11 l nakon i.m. ili i.v. administracije te pokazuje interindividualne varijacije u nizu od 7-20%. Volumen distribucije meloksikama nakon primjene višestrukih oralnih doza meloksikama (7,5 do 15 mg) je oko 16 L s koeficijentima varijacije u rasponu 11 do 32%.

Biotransformacija

Meloksikam prolazi opsežnu biotransformaciju u jetri. Pronađena su 4 različita metabolita u mokraći, a svi su farmakodinamički neaktivni. Glavni metabolit, 5'-karboksimeleloksikam (60% doze) nastaje oksidacijom intermedijarnog metabolita 5'-hidroksimeleloksikama, koji se također izlučuje u manjoj mjeri (9% doze). Rezultati *in vitro* istraživanja ukazuju na vrlo važnu ulogu CYP 2C9 u ovom metaboličkom putu, uz manje važan učinak 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 to u podjednakoj količini u mokraći i stolicima. Manje od 5% dnevne doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku stolicima, dok se mokraćom izlučuje samo u tragovima u obliku matične tvari.

Prosječni poluživot eliminacije varira između 13 i 25 sati nakon oralne, i.m. i i.v. primjene. Ukupni plazmatski klirens iznosi oko 7-12 ml/min nakon jednokratnih doza primijenjenih oralnim, intravenskim ili rektalnim putem.

Linearnost/nelinearnost

Meloksikam ima linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 7,5 do 15 mg nakon primjene kroz usta ili intramuskularne primjene.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s insuficijencijom jetre/bubrega

Na farmakokinetiku meloksikama ne utječu značajno niti insuficijencija jetre, ni blaga do umjerena insuficijencija bubrega. Osobe s umjerenim oštećenjem bubrega imale su značajno veći ukupni klirens lijeka. Smanjeno vezanje na proteine je primjećeno kod bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega.

U terminalnoj fazi zatajivanja bubrega povećanje volumena distribucije može rezultirati povećanjem koncentracije slobodnog meloksikama (vidjeti dio 4.2. i 4.3).

Stariji bolesnici

Stariji muškarci pokazali su slične prosječne farmakokinetičke parametre u usporedbi s mlađim muškim subjektima. Starije žene pokazale su više AUC-vrijednosti i dulji eliminacijski poluživot u usporedbi s mlađim subjektima oba spola. Prosječni klirens plazme pri stanju dinamičke ravnoteže kod starijih subjekata bio je neznatno niži od vrijednosti prijavljenih za mlađe subjekte (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema pretkliničkim ispitivanjima toksikološki profil meloksikama identičan je profilu drugih NSAR-a: gastrointestinalne ulceracije i erozije te renalna papilarna nekroza pri visokim dozama tijekom kronične primjene na dvjema životinjskim vrstama.

U ispitivanjima utjecaja na fertilitet u štakora uočen je smanjen broj ovulacija te inhibicija implantacije kao i embriotoksični učinci lijeka (veća učestalost 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 teratogen učinak pri oralnim dozama 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). Opisani 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. Nisu nađeni dokazi mutagenog učinka bilo *in vitro* ili *in vivo*.

Nije otkriven karcinogen rizik na štakorima i miševima pri dozama mnogo višim od primjenjivanih kliničkih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev citrat
Laktoza hidrat
Celuloza, mikrokristalična
Povidon K25
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Krospovidon
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju zaštićeno od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Radnička cesta 75
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-799837466

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. veljače 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. veljače 2024.