

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Celomix 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg meloksikama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Celomix 15 mg tablete vsebuje 126 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

svetlorumena, okrogla, bikonveksna tableta s poševnimi robovi, ki ima na eni strani na vsaki strani prelomne črte vtisnjena B in 19, na drugi strani pa je brez oznak.

15-miligramsko tableto je mogoče razdeliti na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje poslabšanj osteoartritisa.
- Dolgotrajno simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa ali ankilozirajočega spondilitisa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Celotno dnevno količino je treba vzeti v enem odmerku z vodo ali drugo tekočino in med obrokom.

Neželene učinke je mogoče omejiti na najmanjšo mero z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši čas, ki sta potrebna za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.4). Občasno je treba oceniti bolnikov odziv na zdravljenje in njegovo potrebo po simptomatski blažitvi težav. To še posebej velja za bolnike z osteoartritisom.

Odmerjanje

Poslabšanje osteoartritisa: 7,5 mg/dan (pol 15-mg tablete). Če ni izboljšanja, je mogoče odmerek povečati na 15 mg/dan (ena 15-mg tableta).

Revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis: 15 mg/dan (ena 15-mg tableta) (glejte tudi "Posebne populacije").

Glede na terapevtski odziv je odmerek mogoče zmanjšati na 7,5 mg/dan (pol 15-mg tablete).

NE PREKORAČITE DNEVNEGA ODMERKA 15 mg.

Posebne populacije

Starejši bolniki in bolniki z večjim tveganjem neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2):

Priporočeni odmerek za dolgotrajno zdravljenje revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa pri starejših bolnikih je 7,5 mg na dan. Bolniki z večjim tveganjem neželenih učinkov morajo zdravljenje začeti s 7,5 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavje 5.2):

Pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic na dializi odmerek ne sme preseči 7,5 mg/dan. Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (tj. bolnikom z očistkom kreatinina več kot 25 ml/min) odmerka ni treba zmanjšati. (Za nedializirane bolnike s hudo odpovedjo ledvic glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter (glejte poglavje 5.2):

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba zmanjšati. (Za bolnike s hudo okvaro delovanja jeter glejte poglavje 4.3.)

Pediatrična populacija:

Zdravilo Celomix 15 mg tablete je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajši od 16 let (glejte poglavje 4.3).

To zdravilo obstaja v drugih odmerkih, ki je lahko bolj primerno.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za zdravilo Celomix so:

- Tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6, Plodnost, nosečnost in dojenje).
- Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let.
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na snovi s podobnim delovanjem, npr. nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilno kislino. Zdravila Celomix ne smejo dobiti bolniki, ki so se jim po uporabi acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavili znaki astme, nosni polipi, angionevrotični edem ali urtikarija.
- Anamneza krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezanih s predhodno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil.
- Aktivna peptična razjeda oz. krvavitev ali anamneza o ponovitvah (dva ali več ločenih pojavov dokazane razjede ali krvavitve)
- Hudo okvarjeno delovanje jeter.
- Huda odpoved ledvic brez dializnega zdravljenja.
- Krvavitev v prebavila, anamneza cerebrovaskularnih krvavitev ali druge krvavitvene motnje.
- Hudo srčno popuščanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželene učinke je mogoče omejiti na najmanjšo mero z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši čas, ki sta potrebna za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2 ter tveganja za prebavila in kardiovaskularni sistem, spodaj).

Tudi v primeru nezadostnega terapevtskega učinka se priporočenega največjega dnevnega odmerka ne sme preseči. Prav tako se temu zdravilu ne sme dodati drugega nesteroidnega protivnetnega zdravila, ker to lahko poveča toksičnost, terapevtska prednost pa ni dokazana. Izogniti se je treba sočasni uporabi zdravila Celomix in nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2.

Meloksikam ni primeren za zdravljenje bolnikov, ki potrebujejo ublažitev akutnih bolečin.

Če po nekaj dneh zdravljenja ni izboljšanja, je treba znova pretehtati klinično korist zdravljenja.

Natančno se je treba pozanimati o anamnezi ezofagitisa, gastritisa in/ali peptične razjede, da bi lahko pred zdravljenjem z meloksikamom poskrbeli za njihovo popolno ozdravitev. Pri bolnikih, ki

prejemajo meloksikam in imajo takšno anamnezo, je treba redno pozornost nameniti morebitni ponovitvi.

Učinki na prebavila

Pri vseh nesteroidnih protivnetnih zdravilih so opisane krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih, ki so lahko usodne, se pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov oz. anamneze o resnih učinkih na prebavilih.

Tveganje krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih je večje ob naraščajočih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti če je zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri takšnih bolnikih pride v poštev kombinirano zdravljenje z zaščitnimi sredstvi (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno nizkoodmerno zdravljenje z acetilsalicilno kislino ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo gastrointestinalno tveganje (glejte spodaj in 4.5)

Bolniki (še zlasti starejši bolniki) z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih morajo zdravniku povedati za vse neobičajne trebušne simptome, še posebej pa za krvavitev v prebavila, predvsem v prvih obdobjih zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za razjedo ali krvavitev, npr. s heparinom kot kurativno terapijo, ali uporabljenim v geriatriji, peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulansi, kot je varfarin, selektivnimi zaviralci prevzema serotonina ali drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih (≥ 1 g naenkrat ali ≥ 3 g kot celotni dnevni odmerek) (glejte poglavje 4.5).

Če se bolniku, ki prejema zdravilo Celomix, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Nesteroidna protivnetna zdravila je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se jim stanje lahko poslabša (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki).

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Bolnikom z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmernega kongestivnega srčnega popuščanja je treba ustrezno svetovati in jih spremljati, kajti med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o zastajanju tekočine in edemih.

Bolnikom, pri katerih obstaja tveganje, je priporočljivo redno kontrolirati krvni tlak, zlasti med uvedbo zdravljenja z meloksikamom.

Klinična preskušanja in epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporabo nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z meloksikamom, (zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajnim zdravljenjem) spremlja majhno povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. za miokardni infarkt ali možgansko kap). Tega tveganja pri meloksikamu ni mogoče izključiti, ker ni na voljo dovolj podatkov.

Bolnike z neurejeno hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, razvito ishemično boleznijo srca, boleznijo perifernih arterij in/ali cerebrovaskularno boleznijo naj bi z meloksikamom zdravili le po natančnem premisleku.

Podoben premislek je potreben pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni (npr. s hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, kajenjem).

Kožne reakcije

Z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so bile povezane resne kožne reakcije, nekatere s smrtnim izidom, med njimi eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte 4.8). Kot kaže, je tveganje teh reakcij največje zgodaj med zdravljenjem; večinoma se

pojavi v prvem mesecu zdravljenja. Zdravilo Celomix je treba ukiniti ob prvih znakih kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali kakršnegakoli znaka preobčutljivosti.

- Med uporabo meloksikama so bile opisane smrtno nevarne kožne reakcije, npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN).
- Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi kožnih reakcij ter jih skrbno spremljati glede njih. Tveganje za SJS ali TEN je največje v prvih tednih zdravljenja.
- Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoč kožni izpuščaj pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici), je treba zdravljenje z meloksikamom končati.
- Najboljše uspehe pri obvladovanju SJS in TEN omogočata zgodnja diagnoza in takojšnje prenehanje uporabe vseh sumljivih zdravil. Zgodnje prenehanje uporabe je povezano z boljšo prognozo.
- Če se bolniku med uporabo meloksikama pojavi SJS ali TEN, se meloksikama pri takšnem bolniku ne sme uporabiti nikoli več.

Parametri delovanja jeter in ledvic

Tako kot pri večini nesteroidnih protivnetnih zdravil, so bili tudi pri meloksikamu opisani občasno zvišanje transaminaz, bilirubina ali drugih parametrov delovanja jeter v serumu, zvišanje kreatinina ali sečninskega dušika v serumu in druge laboratorijske motnje. V večini primerov so bile nepravilnosti prehodne in blage. Če se takšna nepravilnost izkaže za pomembno ali trajno, je treba zdravljenje z meloksikamom končati in opraviti ustrezne preiskave.

Funkcijska odpoved ledvic:

Nesteroidna protivnetna zdravila zavrejo vazodilatacijski učinek ledvičnih prostaglandinov in lahko z zmanjšanjem glomerularne filtracije povzročijo funkcijsko odpoved ledvic. Ta neželeni učinek je odvisen od odmerka. Na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka je priporočljivo natančno spremljanje diureze in delovanja ledvic pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja:

- starejši
- sočasno zdravljenje z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II, sartani, diuretiki (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij)
- hipovolemija (ne glede na vzrok)
- kongestivno srčno popuščanje
- odpoved ledvic
- nefrotski sindrom
- lupusna nefropatija
- hudo moteno delovanje jeter (albumin v serumu < 25 g/l ali stopnja po Child-Pughu ≥ 10)

V redkih primerih so lahko nesteroidna protivnetna zdravila vzrok intersticijskega nefritisa, glomerulonefritisa, ledvične medularne nekroze ali nefrotskega sindroma.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerek meloksikama ne sme preseči 7,5 mg. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (tj. bolnikom z očistkom kreatinina več kot 25 ml/min) odmerek ni treba znižati.

Natrij, kalij in zastajanje vode

Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči zastajanje natrija, kalija in vode ter zmoti natriuretične učinke diuretikov. Poleg tega se lahko zmanjša antihipertenzivni učinek antihipertenzivov (glejte poglavje 4.5). Posledično se lahko pri dovetnih bolnikih pojavijo ali poslabšajo edemi, srčno popuščanje ali hipertenzija. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje, je zato treba klinično kontrolirati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Hiperkaliemija

Nagnjenost k hiperkaliemiji lahko poveča sladkorna bolezen ali sočasna uporaba zdravil, ki povečujejo kaliemijo (glejte poglavje 4.5). V takšnih primerih je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Starejše, slabotne ali oslabele osebe pogosto slabše prenesejo neželene učinke, zato potrebujejo natančno spremljanje. Tako kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih je posebna previdnost potrebna pri starejših, ki imajo pogosto okvarjeno delovanje ledvic, jeter oz. srca. Pri starejših bolnikih se neželeni učinki pri zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) pogosteje pojavijo, še posebej krvavitve v prebavili in predrtje, ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.2). Meloksikam lahko, tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila, prikrije simptome obstoječe infekcijske bolezni.

Tako kot vsa zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, lahko tudi meloksikam poslabša plodnost. Zato meloksikam ni priporočljiv za ženske, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je potrebno razmisliti o možnosti prenehanja uporabe meloksikama.

Previdnost je potrebna, če je meloksikam uporabljen pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, kajti takšnim bolnikom lahko nesteroidna protivnetna zdravila povzročijo bronhospazem.

Zdravilo Celomix 15 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakodinamično medsebojno delovanje:

Druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSPVZ) in acetilsalicilna kislina ≥ 3 g/dan:

Kombinirana uporaba (glejte poglavje 4.4) z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih (≥ 1 g enkratni ali ≥ 3 g kot celotni dnevni odmerek), ni priporočljiva, kajti uporaba več nesteroidnih protivnetnih zdravil skupaj lahko zaradi njihovega sinergističnega učinka poveča tveganje za gastrointestinalne razjede in krvavitve.

Kortikosteroidi (npr. glukokortikoidi):

Sočasna uporaba s kortikosteroidi zahteva previdnost, ker obstaja večje tveganje za krvavitve ali gastrointestinalne razjede.

Antikoagulansi ali heparin, uporabljeni v geriatriji ali v kurativnih odmerkih:

Tveganje za krvavitve je bistveno večje zaradi zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo učinek antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in antikoagulantov ali heparina v geriatriji ali v kurativnih odmerkih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V preostalih primerih uporabe heparina je potrebna previdnost zaradi večjega tveganja za krvavitve. Če se takšni kombinaciji ni mogoče izogniti, je treba natančno kontrolirati internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Trombolitiki in antiagregacijska zdravila:

Tveganje za krvavitve je večje zaradi zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI):

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve je večje.

Diuretiki, zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II:

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Nekaterim bolnikom s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralca ACE ali antagonistov angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze dodatno poslabša delovanje ledvic vključno

z akutno odpovedjo ledvic, kar pa je ponavadi reverzibilno. Zato je treba takšno kombinacijo uporabljati previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem je treba kontrolirati delovanje ledvic (glejte tudi poglavje 4.4)

Druga antihipertenzivna zdravila (npr. blokatorji β):

Kar zadeva slednje, se lahko (zaradi zavrtja prostaglandinov z vazodilatacijskim učinkom) zmanjša antihipertenzivni učinek blokatorjev β .

Zaviralci kalcinevrina (npr. ciklosporin, takrolimus):

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko z delovanjem prek prostaglandinov povečajo nefrotoksičnost zaviralcev kalcinevrina. Med kombiniranim zdravljenjem je treba kontrolirati delovanje ledvic. Priporočljivo je natančno kontroliranje delovanja ledvic, še posebej pri starejših bolnikih.

Maternični vložki:

Opisano je bilo, da nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo učinkovitost materničnih vložkov. Zmanjšanje učinkovitosti intrauterinih vložkov z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je bilo opisano že prej, vendar je potrebna dodatna potrditev.

Farmakokinetična medsebojna delovanja (vpliv meloksikama na farmakokinetiko drugih zdravil):

Litij:

Opisano je, da nesteroidna protivnetna zdravila povečajo koncentracijo litija v krvi (zaradi zmanjšanja izločanja litija preko ledvic), ki tako lahko doseže toksične vrednosti. Sočasna uporaba litija in nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija potrebna, je treba na začetku zdravljenja z meloksikamom, ob prilagoditvi njegovega odmerka ali ob prenehanju njegove uporabe natančno spremljati koncentracijo litija v plazmi.

Metotreksat:

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo tubularno sekrecijo metotreksata in tako povečajo njegovo koncentracijo v plazmi. Zato sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočljiva pri bolnikih, ki dobivajo velike odmerke (več kot 15 mg/teden) metotreksata (glejte poglavje 4.4).

Tveganje možnih medsebojnih delovanj nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata je treba upoštevati tudi pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Če je kombinirano zdravljenje potrebno, je treba kontrolirati krvno sliko in delovanje ledvic.

Previdnost je potrebna, če sta nesteroidno protivnetno zdravilo in metotreksat uporabljena znotraj treh dni. V takšnem primeru se namreč koncentracija metotreksata v plazmi lahko poveča in poveča toksičnost.

Sočasno zdravljenje z meloksikamom sicer ni bistveno vplivalo na farmakokinetiko metotreksata (15 mg/teden), vendar je treba upoštevati, da lahko zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča hematološko toksičnost metotreksata (glejte zgoraj). (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetično medsebojno delovanje (vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko meloksikama):

Holestiramin:

Holestiramin pospeši odstranjevanje meloksikama, ker prekine enterohepatični obtok, tako da se očistek meloksikama poveča za 50 %, razpolovni čas pa se skrajša na 13 ± 3 ure. To medsebojno delovanje je klinično pomembno.

Med sočasno uporabo antacidov, cimetidina in digoksina niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanih splavov, srčnih napak in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje kardiovaskularnih malformacij se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi malformacijami.

Meloksikama se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme uporabljati, če ni nujno potreben. Če meloksikam uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše.

V drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalne toksične učinke (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem; pri materi in novorojenčku pa lahko na koncu nosečnosti:
- podaljšajo čas krvavitve, kar je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi po majhnih odmerkih.
- zavrtje krčenja maternice in zaradi tega zapoznel ali podaljšan porod.

Zato je meloksikam v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran.

Dojenje:

Izkušenj z meloksikamom ni, a znano je, da nesteroidna protivnetna zdravila prehajajo v materino mleko. Tega zdravila zato ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki dojijo.

Plodnost:

Tako kot vsa zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, lahko tudi meloksikam poslabša plodnost. Zato ni priporočljiv za ženske, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe meloksikama.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Specifične študije o sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Toda na podlagi farmakodinamičnih značilnosti in opisanih neželenih reakcij zdravila je verjetno, da meloksikam nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na te sposobnosti. Kljub temu je priporočljivo, da bolnik ne vozi in ne upravlja s stroji, če se pojavijo motnje vida, zaspanost, vrtoglavica ali druge motnje s strani osrednjega živčevja.

4.8 Neželeni učinki

a) Splošen opis

Klinična preskušanja in epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporabo nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajnim zdravljenjem) spremlja majhno povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki so učinki na prebavilih.

Pojavijo se lahko peptične razjede, perforacija ali krvavitve v prebavilih, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Po uporabi so bili opisani navzea, bruhanje, driska, flatulenca,

zaprtost, dispepsija, bolečine v trebuhu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Redkeje so opažali gastritis.

Spodaj navedene pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pojavljanju navedenih neželenih učinkov v 27 kliničnih preskušanjih, v katerih je zdravljenje trajalo vsaj 14 dni. Informacije temeljijo na kliničnih preskušanjih, ki so zajela 15197 bolnikov, zdravljenih s peroralnima dnevnima odmerkoma 7,5-mg ali 15-mg tablet meloksikama v obdobju do 1 leta.

Vključeni so neželeni učinki, ki so bili evidentirani na podlagi prijav med uporabo zdravila med postmarketinškim obdobjem.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

b) Preglednica neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija

Redki: nenormalna krvna slika (vključno z diferencialno krvno sliko levkocitov), levkopenija, trombocitopenija

Opisani so bili zelo redki primeri agranulocitoze (glejte poglavje c).

Bolezni imunskega sistema

Občasni: alergijske reakcije razen anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije

Neznana: anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija

Psihiatrične motnje

Redki: spremembe razpoloženja, nočne more

Neznana: stanje zmedenosti, dezorientiranost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, zaspanost

Očesne bolezni

Redki: motnja vida, vključno z zamegljenim vidom, konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Redki: tinitus

Srčne bolezni

Redki: palpitacije

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je bilo opisano srčno popuščanje.

Žilne bolezni

Občasni: zvišan krvni tlak (glejte poglavje 4,4), zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: astma pri osebah, alergičnih na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: dispepsija, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtost, flatulenca, driska

Občasni: okultna ali makroskopska gastrointestinalna krvavitev, stomatitis, gastritis

spahovanje
Redki: kolitis, gastroduodenalna razjeda, ezofagitis
Zelo redki: perforacija prebavil

Gastrointestinalna krvavitev, razjeda ali perforacija so lahko včasih hude in so lahko smrtne, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: motnje delovanja jeter (npr. zvišane transaminaze ali bilirubina)
Zelo redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: angioedem, srbenje, izpuščaj
Redki: urtikarija, hudi kožni neželeni učinki: opisana sta bila Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4)
Zelo redki: bulozni dermatitis, multiformni eritem
Neznani: fotosenzibilnostna reakcija

Bolezni ledvic in sečil

Občasni: zastajanje natrija in vode, hiperkaliemija (glejte poglavje 4.4 in 4.5), nenormalni testi delovanja ledvic (zvišan kreatinin in/ali sečnina v serumu)
Zelo redki: akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: edemi, vključno z edemi nog

c) Informacije o posameznih resnih in/ali pogostih neželenih učinkih

Pri bolnikih, zdravljenih z meloksikamom ali drugimi potencialno mielotoksičnimi učinkovinami, so opisani posamezni primeri agranulocitoze (glejte poglavje 4.5).

d) Neželeni učinki, ki jih v zvezi s tem zdravilom niso zabeležili, vendar veljajo za povezane z drugimi učinkovinami iz te skupine

Organska okvara ledvic, ki po navadi povzroči akutno odpoved ledvic: opisani so posamezni primeri intersticijskega nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotskega sindroma in papilarne nekroze (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi po akutnem prevelikem odmerjanju nesteroidnih protivnetnih zdravil so po navadi omejeni na letargijo, zaspanost, navzeo, bruhanje in bolečine v epigastriju; simptomi so ob podporni oskrbi praviloma reverzibilni. Pojavi se lahko krvavitev v prebavila.

Huda zastrupitev lahko povzroči hipertenzijo, akutno odpoved ledvic, moteno delovanje jeter, depresijo dihanja, komo, konvulzije, kardiovaskularni kolaps in zastoj srca.

Med terapevtsko uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so bile opisane anafilaktoidne reakcije, ki se lahko pojavijo tudi po prevelikem odmerjanju.

Po prevelikem odmerjanju nesteroidnih protivnetnih zdravil je treba uporabiti simptomatsko in podporno oskrbo. V kliničnem preskušanju je bilo dokazano pospešeno odstranjevanje meloksikama s peroralnimi odmerki holestiramina 4 g trikrat na dan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, oksikami
Oznaka ATC: M01AC06

Meloksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSPVZ) iz družine oksikamov, ki deluje protivnetno, analgetično in antipiretično.

Protivnetno delovanje meloksikama je bilo dokazano v klasičnih modelih vnetja. Natančen mehanizem delovanja meloksikama ostaja neznan, tako kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih. Vendar pa je vsem nesteroidnim protivnetnim zdravilom (vključno z meloksikamom) skupen vsaj en način delovanja: zavrtje biosinteze prostaglandinov, ki so znani mediatorji vnetja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Meloksikam se dobro absorbira iz prebavil, kar se kaže z veliko, 89 % absolutno biološko uporabnostjo po peroralni uporabi (kapsule). Dokazano je, da so tablete, peroralna suspenzija in kapsule bioekvivalentne.

Po enem odmerku meloksikama je povprečna največja koncentracija v plazmi dosežena v 2 urah po uporabi suspenzije in v 5 do 6 urah po uporabi trdnih peroralnih oblik (kapsul in tablet).

Z večkratnim odmerjanjem je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 3 do 5 dneh. Odmerjanje enkrat na dan doseže koncentracijo v plazmi z razmeroma majhnim nihanjem med največjo in najmanjšo koncentracijo v razponu od 0,4 do 1,0 µg/ml z odmerki 7,5 mg in od 0,8 do 2,0 µg/ml z odmerki 15 mg (C_{min} in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja). Največja koncentracija meloksikama v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 5 do 6 urah za tablete, kapsule in peroralno suspenzijo. Stalno zdravljenje v obdobju več kot enega leta povzroči podobno koncentracijo zdravila kot je zabeležena, ko je prvič doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba hrane ne spremeni obsega absorpcije peroralno uporabljenega meloksikama.

Porazdelitev

Meloksikam je zelo močno vezan na beljakovine v plazmi, v glavnem na albumin (99 %). Meloksikam prodre v sinovijsko tekočino in v njej doseže koncentracijo, ki je približno pol tiste v plazmi. Volumen porazdelitve je majhen, povprečno 11 l. Interindividualna variabilnost je od 30 do 40 %.

Biotransformacija

Meloksikam se obsežno biotransformira v jetrih. V urinu so ugotovili štiri različne presnovke meloksikama, ki so farmakodinamsko vsi neaktivni. Glavni presnove, 5'-karboksimeleloksikam (60 % odmerka) nastane z oksidacijo intermediarnega presnovka, 5'-hidroksimetilmeloksikama, ki se prav tako izloči v manjši meri (9 % odmerka). Študije *in vitro* kažejo da ima pomembno vlogo v tej presnovni poti CYP 2C9 z majhnim prispevkom izoencima CYP 3A4. Za druga dva presnovka je verjetno odgovorna aktivnost bolnikove peroksidaze; na račun teh dveh presnovkov gre 16 % in 4 % uporabljenega odmerka.

Odstranjevanje

Meloksikam se izloči predvsem v obliki presnovkov in se v enaki meri pojavi v urinu in blatu. Manj kot 5 % dnevnega odmerka se izloči nespremenjenega v blatu, v urinu pa se izločijo le sledi matične spojine. Povprečni eliminacijski razpolovni čas je približno 20 ur. Celotni plazemski očistek je v povprečju 8 ml/min.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika peroralno ali intramuskularno uporabljenega meloksikama je v razponu terapevtskih odmerkov 7,5 mg in 15 mg linearna.

Posebne populacije

Insuficienca jeter/ledvic

Niti insuficienca jeter niti blaga ali zmerna insuficienca ledvic ne vplivata bistveno na farmakokinetiko meloksikama. Pri končni odpovedi ledvic lahko večji volumen porazdelitve povzroči

večjo koncentracijo prostega meloksikama in dnevni odmerek ne sme preseči 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

Starejši:

Povprečni plazemski očistek je bil v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših osebah nekoliko manjši kot pri mlajših.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke značilnosti meloksikama so se v predkliničnih študijah izkazale za enake kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih: razjede in erozije v prebavilih, ledvična papilarna nekroza pri velikih odmerkih med kronično uporabo pri dveh živalskih vrstah.

Študije reprodukcije s peroralnim zdravilom so pri podganah pokazale zmanjšanje ovulacij in zavrtje implantacij ter embriotoksične učinke (povečanje resorpcij) pri odmerkih, toksičnih za samice matere (1 mg/kg in več). Študije toksičnih učinkov na reprodukcijo pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenosti do peroralnih odmerkov 4 mg/kg pri podganah in 80 mg/kg pri kuncih.

Zadevni odmerki so – na podlagi odmerka v mg/kg (pri 75-kg osebi) – presegali klinične odmerke (7,5–15 mg) za 10- do 5-krat. Opisani so bili fetotoksični učinki na koncu gestacije, ki so skupni vsem zaviralcem sinteze prostaglandinov. Ne *in vitro* ne *in vivo* niso ugotovili znakov mutagenosti. Pri podganah in miših med uporabo odmerkov, ki so bili bistveno večji od klinično uporabljenih odmerkov, niso ugotovili kancerogenega tveganja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Jih ni.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija, pakiranja z 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 ali 1000 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-2424/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 16.03.2006

Datum zadnjega podaljšanja za promet: 14.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.01.2013