

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MOVALIS 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg meloksikama.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 20 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete

Okrogle, pastelno rumene tablete, ki so na eni strani konveksne z vtisnjenim znakom podjetja, na drugi strani pa imajo diametralno zarezo in vtisnjeno tabletno kodo.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MOVALIS je nesteroidno protivnetno zdravilo, indicirano za simptomatično zdravljenje:

- boleče osteoartroze (degenerativne sklepne bolezni),
- revmatoidnega artritisa,
- ankilozirajočega spondilitisa.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Boleča osteoartroza: 7,5 mg na dan. Odmerek lahko po potrebi povečamo na 15 mg na dan.

Revmatoidni artritis: 15 mg na dan. Glede na odziv na zdravljenje lahko odmerek zmanjšamo na 7,5 mg na dan.

Ankilozirajoči spondilitis: 15 mg na dan. Glede na odziv na zdravljenje lahko odmerek zmanjšamo na 7,5 mg/dan.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila MOVALIS je 15 mg.

Celoten dnevni odmerek zdravila Movalis naj bolnik vzame naenkrat.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki s povečanim tveganjem za neželene učinke

Pri bolnik s povečanim tveganjem za neželene učinke, npr. gastrointestinalne bolezni v anamnezi ali dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja, je potrebno pričeti zdravljenje z odmerkom po 7,5 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri blagi in zmerni ledvični okvari prilagoditev odmerka ni potrebna (npr. pri bolnikih z očistkom kreatinina večjim od 25 ml/min).

Zdravilo Movalis je kontraindicirano pri hudi ledvični okvari, ki ni zdravljena z dializo (glejte poglavje 4.3).

Za bolnike s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z dializo, odmerek ne sme biti večji od 7,5 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Največji priporočeni dnevni odmerek za mladostnike stare 12 do 18 let (težke 30 kg ali več) je 0,25 mg/kg in ne sme preseči 15 mg.

Tablete Movalis so kontraindicirane pri otrocih mlajših od 12 let, ker jakost te farmacevtske oblike ne omogoča primerne odmerjanja v tej starostni skupini (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Movalis naj bolnik vzame z vodo ali katero drugo tekočino ob jedi.

4.3 Kontraindikacije

Bolezni ali stanja, pri katerih je zdravilo MOVALIS kontraindicirano:

- preobčutljivost na meloksikam ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. ne smemo ga dajati bolnikom, pri katerih so se po acetilsalicilni kislini ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih razvili znaki astme, nosni polipi, angioedem ali urtikarija zaradi možne navzkrižne občutljivosti;
- za zdravljenje bolečine neposredno pred operacijo in/ali po njej pri premostitvenih operacijah koronarnih arterij (CABG);
- anamneza krvavitev iz prebavil ali predrtje med prejšnjim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili;
- aktivna peptična razjeda/krvavitev ali pri njeni ponovitvi (dva ali več jasnih in dokazanih pojavov razjede ali krvavitve);
- aktivna vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis);
- hudo jetrno odpovedovanje;
- hudo ledvično odpovedovanje, če se bolnik ne zdravi z dializo;
- manifestna krvavitev iz prebavil, nedavna možganska krvavitev ali dokazane sistemske motnje krvavitve;
- hudo srčno popuščanje;
- otroci, mlajši od 12 let;
- nosečnost in dojenje.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasni uporabi zdravila MOVALIS in nesteroidnih protivnetnih zdravil, tudi selektivnih zaviralcev ciklooksigenaze 2, se moramo izogibati.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Krvavitev iz prebavil, razjeda in predrtje

Za vsa nesteroidna protivnetna zdravila so poročali o krvavitvi iz prebavil, razjedi ali predrtju, z ali brez opozorilnih simptomov ali z anamnezo resnih dogodkov v prebavilih, ki so lahko usodni in se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem. Posledice takih dogodkov so na splošno resnejše pri starejših.

Tveganje krvavitve iz prebavil, razjede ali predrtja je večje ob večjih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil, prav tako pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti zapletenih oblik s krvavitvijo ali predrtjem (glejte poglavje 4.3) in pri starejših. Te bolnike moramo začeti zdraviti z najmanjšimi odmerki. Pri njih moramo presoditi o kombiniranem zdravljenju z zdravili z varovalnim delovanjem (na primer misoprostolom ali zaviralci protonске črpalke), kar velja tudi za bolnike, ki potrebujejo majhne odmerke aspirina ali drugih zdravil, ki povečajo tveganje neželenih učinkov v prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo toksičnih učinkov v prebavilih (zlasti s krvavitvijo iz prebavil), posebej starejši, morajo zdravnika obvestiti o vseh neobičajnih simptomih v prebavilih predvsem, če se pojavijo na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, katera bi lahko povečala tveganje za razjedo ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi, na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali protitrombocitna zdravila, na primer acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo MOVALIS, pojavi krvavitev iz prebavil ali razjeda, jim moramo zdravljenje ukiniti.

Nesteroidna protivnetna zdravila moramo previdno dajati bolnikom z anamnezo bolezni prebavil (ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo), ker se slednje lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Kožne reakcije

V povezavi z zdravilom MOVALIS so poročali o življenjsko nevarnih kožnih reakcijah v obliki Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter jih natančno spremljati glede morebitnega pojava kožnih reakcij. Nevarnost pojava SJS ali TEN je največja prve tedne zdravljenja. Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoči izpuščaji, pogosto z mehurji ali lezijami na sluznicah), je treba zdravljenje z zdravilom MOVALIS ukiniti. Obvladovanje SJS in TEN je najuspešnejše, kadar je diagnoza zgodnja in če takoj ukinemo zdravilo, za katerega obstaja sum, da bi lahko povzročilo navedeni obolenji. Zgodnja ukinitve je povezana z boljšo prognozo.

Če se med uporabo zdravila MOVALIS razvija SJS ali TEN, ga temu bolniku ne smemo ponovno uvesti.

V povezavi z meloksikamom so poročali o primerih fiksnega medikamentoznega eksantema (FDE – fixed drug eruption).

Meloksikam se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih s FDE, povezanim z meloksikamom, v anamnezi. Morda lahko pride do navzkrižne reaktivnosti z drugimi oksikami.

Kombiniranje s pemetreksedom

Če prejemajo bolniki z blago do zmerno ledvično insuficienco pemetreksed, je treba zdravljenje z meloksikamom prekiniti najmanj 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan, ko ga prejmejo, in še najmanj 2 dni po dajanju (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic sočasnega dajanja meloksikama in pemetrekseda ne priporočajo (glejte poglavje 4.5).

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs)

so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za meloksikam.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z meloksikamom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Nesteroidna protivnetna zdravila v ledvicah zavirajo nastajanje prostaglandinov, ki imajo podporno funkcijo pri vzdrževanju ledvične perfuzije. Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim pretokom in krvnim volumnom lahko dajanje nesteroidnih protivnetnih zdravil sproži manifestno ledvično dekompenzacijo. Po njihovi ukinitvi se praviloma vzpostavi stanje pred zdravljenjem. Tveganje take reakcije je večje pri starejših osebah, dehidriranih bolnikih, bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, jetrno cirozo, nefrotičnim sindromom, manifestno ledvično boleznijo, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretikom, zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev za angiotenzin II, ali tistih z večjim operacijami, ki so privedle do hipovolemije. Na začetku zdravljenja je treba skrbno spremljati ledvično delovanje, vključno z volumnom diureze.

Nesteroidna protivnetna zdravila so lahko, sicer redko, vzrok za intersticijski nefritis, glomerulonefritis, ledvično medularno nekrozo ali nefrotični sindrom.

Tako kot za večino drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil poročajo tudi za zdravilo MOVALIS o občasnem povečanju serumskih transaminaz ali drugih parametrov jetrnega delovanja. Povečanje je bilo večinoma majhno in prehodno. Če je večje ali traja dlje časa, je treba zdravljenje z zdravilom MOVALIS ukiniti in opraviti ustrezne preiskave.

Bolnikom s klinično stabilno jetrno cirozo odmerka ni treba zmanjšati.

Šibki ali oslabei bolniki slabše prenašajo neželene učinke in jih je treba skrbno nadzorovati. Tako kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih je potrebna previdnost pri zdravljenju starejših bolnikov, ker imajo pogosteje poslabšano ledvično, jetrno ali srčno delovanje.

Pri starejših bolnikih so neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil v prebavilih pogostejši, zlasti krvavitev iz prebavil in predrtje, ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.2).

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzročijo zadrževanje natrija, kalija in vode ter vplivajo na natriuretične učinke diuretikov. To lahko pri občutljivih bolnikih povzroči ali poslabša obstoječe srčno popuščanje ali hipertenzijo. Priporočamo klinično spremljanje bolnikov s povečanim tveganjem.

Meloksikam lahko tako kot vsa nesteroidna protivnetna zdravila prikrije simptome infekcijske bolezni.

Meloksikam lahko škodljivo deluje na plodnost, zato ga ne priporočamo ženskam, ki poskušajo zanositi. Zato moramo pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali prestajajo preiskave za ugotavljanje neplodnosti, presoditi o ukinitvi meloksikama (glejte poglavje 4.6).

Za pomembne interakcije z drugimi zdravili, ki jim je treba posvetiti posebno pozornost, glejte poglavje 4.5.

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Tveganja, povezana s hiperkaliemijo:
Nekatera zdravila ali terapevtske skupine zdravil lahko izzovejo hiperkaliemijo: kalijeve soli, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE), antagonisti receptorjev za angiotenzin II, nesteroidni antirevmatiki, (nizkomolekulski ali nefrakcionirani) heparini, ciklosporin, takrolimus in trimetoprim.
Na pojav hiperkaliemije lahko vpliva prisotnost povezanih dejavnikov.
Pri sočasnem dajanju naštetih zdravil in meloksikama je tveganje njenega pojava povečano.
- Drugi zaviralci prostaglandinske sintetaze, kot so glukokortikosteroidi in salicilati (acetilsalicilna kislina): hkratno dajanje zaviralcev prostaglandinske sintetaze lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje nastanka razjed in krvavitev v prebavilih, zato ga ne priporočamo. Sočasnega dajanja meloksikama z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ne priporočamo.
Med sočasnim jemanjem acetilsalicilne kisline (1000 mg 3-krat na dan) so pri zdravih prostovoljcih zasledili težnjo k povečanju AUC (10 %) in C_{max} (24 %) meloksikama. Klinični pomen te interakcije ni znan.
- Kortikosteroidi: povečano tveganje za razjedo v prebavilih ali krvavitev iz prebavil (glejte poglavje 4.4).
- Peroralni antikoagulantni sistemsko dajanje heparina in trombolitiki: povečano tveganje krvavitev preko zaviranja delovanja trombocitov. Če se sočasnemu dajanju ne moremo izogniti, moramo skrbno nadzorovati učinke antikoagulantov na strjevanje krvi. Antikoagulantni: nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo učinke antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).
- Protitrombocitna zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje krvavitev iz prebavil zaradi zaviranja delovanja trombocitov (glejte poglavje 4.4).
- Litij: za nesteroidna protivnetna zdravila poročajo, da povečajo serumsko raven litija (zaradi zmanjšanega ledvičnega izločanja litija), ki lahko doseže toksične vrednosti. Sočasnega dajanja litija in nesteroidnih protivnetnih zdravil ne priporočamo. Če je kombinacija teh zdravil neizogibna, moramo v začetnem obdobju zdravljenja z meloksikamom, med njegovim prilagajanjem in ob ukinitvi skrbno spremljati raven litija v plazmi.
- Deferasiroks: pri sočasnem dajanju meloksikama in deferasiroksa se lahko poveča tveganje pojava neželenih učinkov v prebavilih. Pri kombiniranju teh zdravil je potrebna previdnost.
- Metotreksat: nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo tubularno izločanje metotreksata in tako povečajo njegovo raven v plazmi. Zato sočasnega dajanja nesteroidnih protivnetnih zdravil ne priporočamo bolnikom, ki prejemajo velike odmerke metotreksata (več kot 15 mg na teden). O nevarnosti medsebojnega delovanja med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in metotreksatom moramo presoditi tudi pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, zlasti če imajo okvarjeno ledvično delovanje. Kadar je kombinirano zdravljenje neizogibno, moramo spremljati krvno sliko in ledvično delovanje. Previdni moramo biti, kadar prejme bolnik obe zdravili – nesteroidno protivnetno zdravilo in metotreksat v treh dneh, ker se lahko v tem primeru poveča raven metotreksata v plazmi, kar poveča toksičnost. Čeprav sočasno zdravljenje z meloksikamom ni pomembneje vplivalo na farmakokinetiko metotreksata (15 mg na teden), moramo ob jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil upoštevati možno povečano hematološko toksičnost metotreksata.
- Pemetreksed: pri sočasnem uporabi meloksikama in pemetrekseda je treba pri bolnikih z očistkom kreatinina 45 do 79 ml/min meloksikama ukiniti 5 dni pred dajanjem pemetrekseda, na dan, ko bolnik prejme pemetreksed, in 2 dni po njegovem dajanju. Bolnike, ki morajo prejemati kombinacijo meloksikama in pemetrekseda, je treba natančno spremljati, zlasti zaradi možnega pojava mielosupresije in neželenih učinkov v prebavilih. Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 45 ml/min sočasnega dajanja meloksikama in pemetrekseda ne priporočajo.
Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \geq 80 ml/min) lahko odmerki po 15 mg meloksikama zmanjšajo izločanje pemetrekseda, zaradi česar se lahko poveča pojav

neželenih učinkov povezanih z jemanjem pemetrekseda. Zato je pri sočasnem dajanju meloksikama po 15 mg in pemetrekseda bolnikom z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 80 ml/min) potrebna previdnost.

- Diuretiki: pri zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pride pri dehidriranih bolnikih do akutnega ledvičnega odpovedovanja. Bolniki, ki se hkrati zdravijo z zdravilom MOVALIS in diuretiki, morajo biti primerno hidrirani, pred začetkom zdravljenja pa je potrebna preiskava ledvičnega delovanja.
- Antihipertenzivi (npr. blokatorji beta, zaviralci ACE, vazodilatatorji, diuretiki): poročila navajajo, da se med zdravljenjem z zdravilom MOVALIS zaradi zaviranja vazodilatacijskih prostaglandinov lahko zmanjša učinek antihipertenziva.
- Nesteroidna protivnetna zdravila in antagonisti receptorjev za angiotenzin II ter zaviralci ACE sinergistično zmanjšujejo glomerulno filtracijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro lahko to privede do akutne ledvične odpovedi.
- Holestiramin veže meloksikam v prebavilih, zato se slednji hitreje izloča.
- Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo nefrotoksičnost ciklosporina prek učinkov, ki jih posredujejo prostaglandini v ledvicah. Med kombiniranim zdravljenjem je treba spremljati ledvično delovanje.

Skoraj ves meloksikam se izloča s presnavljanjem v jetrih. Približno dve tretjini presnovijo encimi citokroma (CYP) P450 (CYP 2C9 - poglavitna presnovna pot; CYP 3A4 - manj pomembna presnovna pot), ena tretjina pa se presnovi po drugih poteh, npr. s peroksidazno oksidacijo.

Upoštevati je treba, da lahko pride do farmakokinetičnih interakcij, kadar bolnik sočasno jemlje meloksikam in zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali se presnavljajo z encimi CYP 2C9 in/ali CYP 3A4. Interakcije preko CYP 2C9 lahko pričakujemo v kombinaciji z zdravili, kot so peroralni antidiabetiki (sulfonilsečnine, nateglinid), kar lahko privede do zvišanih ravni teh zdravil in meloksikama v plazmi. Bolnike, ki sočasno jemljejo meloksikam s sulfonilsečninami ali nateglinidom, je treba skrbno spremljati glede pojava hipoglikemije.

Pri sočasnem dajanju z antacidi, cimetidinom, digoksinom in furosemidom niso zasledili pomembnejših farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo MOVALIS je med nosečnostjo kontraindicirano.

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost ter razvoj zarodka in ploda. Podatki iz epidemioloških raziskav kažejo na povečano tveganje za splav in nepravilni razvoja srca ter gastroshize zaradi jemanja zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje nepravilnega razvoja srca in ožilja je bilo povečano od manj kot 1 % na približno 1,5 %. Domnevajo, da tveganje narašča z velikostjo odmerka in trajanjem zdravljenja. V predkliničnih študijah je dajanje zaviralca sinteze prostaglandinov povečalo izgubo zarodkov pred implantacijo in po njej ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so v predkliničnih študijah, kjer so zaviralec sinteze prostaglandinov dajali med organogenezo, poročali o povečani pogostnosti različnih razvojnih nepravilnostih, vključno z nepravilnostmi v razvoju srca in ožilja.

V tretjem trimesečju nosečnosti je lahko plod med jemanjem zaviralcev sinteze prostaglandinov izpostavljen:

- toksičnemu učinku na srce in pljuča (prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- tveganju ledvične disfunkcije, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem;

Mati in novorojenček sta lahko ob koncu nosečnosti izpostavljena:

- možni podaljšani krvavitvi; antiagregacijskem učinku, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih;

- zaviralnemu učinku na krčenje maternice s posledično zakasnitvijo ali podaljšanjem poroda.

Dojenje

Specifičnih izkušenj z zdravilom MOVALIS pri ljudeh ni na voljo, vendar je znano, da nesteroidna protivnetna zdravila prehajajo v materino mleko. Zato je pri ženskah, ki dojijo, zdravilo kontraindicirano. Glede predkliničnih podatkov o vplivu zdravila na živali glejte poglavje 5.3.

Plodnost

Tako kot vsa zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, lahko tudi meloksikam škodljivo deluje na plodnost, zato ga ne priporočamo ženskam, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali prestajajo preiskave za ugotavljanje neplodnosti, je treba presoditi o ukinitvi meloksikama.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

O vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvajali posebnih raziskav. Bolniki, pri katerih se pojavijo motnje vida vključno z zamegljenim vidom, omotica, dremavost, vrtoglavica ali motnje delovanja osrednjega živčnega sistema, naj ne vozijo in upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Poročila navajajo spodaj našteje neželene učinke, pri katerih je možno, da so povezani z dajanjem zdravila MOVALIS.

Redki neželeni učinki, ki so označeni z zvezdico (*), so bili odkriti v času trženja zdravila in so verjetno povezani z jemanjem zdravila MOVALIS.

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;

pogosti: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100;

občasni: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000;

redki: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000;

zelo redki: pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000;

neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija

Redki : sprememba krvne slike (tudi diferencialne krvne slike levkocitov), levkopenija in trombocitopenija. Kaže, da sočasno dajanje zdravila z mielotoksičnimi učinki, zlasti metotreksata, poveča možnost razvoja citopenije.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: takojšnje preobčutljivostne reakcije*

Neznana pogostnost : anafilaktoidne* oz. anafilaktične reakcije*

Psihiatrične motnje

Redki : sprememba razpoloženja*

Neznana pogostnost : zmedenost* in motena orientacija*

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, dremavost,

Očesne bolezni

Redki: konjunktivitis*, motnje vida, tudi zamegljen vid*

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni : vrtoglavica

Redki: zvonjenje v ušesih

Srčne bolezni

Redki: palpitacije

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o edemih, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Občasni : povečanje krvnega tlaka, rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki : pojav astmatičnih napadov pri posameznikih, alergičnih na aspirin ali druga nesteroidna protivnetna zdravila

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: učinki na prebavila na primer dispepsija, slabost, bruhanje, trebušna bolečina, driska, zaprtje, napenjanje,

Občasni: gastritis*, stomatitis, spahovanje, neopazna prikrita ali makroskopska krvavitev iz prebavil

Redki: razjeda želodca in dvanajstnika, kolitis, ezofagitis

Zelo redki: predrtje prebavil

Neznana: pankreatitis

Najpogostnejši so neželeni učinki v prebavilih. Zlasti pri starejših bolnikih se lahko pojavijo peptična razjeda, predrtje ali krvavitev iz prebavil, ki so včasih usodni (glejte poglavje 4.4). Po dajanju so poročali o slabosti, bruhanju, driski, napenjanju, zaprtju, dispepsiji, trebušni bolečini, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu ter o poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so zasledili gastritis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni : spremembe parametrov jetrnega delovanja (npr. povečane vrednosti transaminaz ali bilirubina)

Zelo redki : hepatitis*

Bolezni kože in podkožja

Občasni: angioedem*, pruritus, kožni izpuščaj

Redki: urtikarija in hude kožne reakcije: Poročali so o Stevens_Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).*

Zelo redki : bulozni dermatitis*, multififormni eritem*

Neznana pogostnost: fotosenzibilizacija, fiksni medikamentozni eksantem (glejte poglavje 4.4)

Bolezni sečil

Občasni: spremembe parametrov ledvičnega delovanja (povečana vrednost serumskega kreatinina ali sečnine ali obeh)

Zelo redki: akutna ledvična odpoved*

Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil je lahko povezana z motnjami mokrenja, vključno z akutnim zastojem seča*.

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost: neplodnost pri ženskah, zakasnitev ovulacije

Splošne težave in spremembe mest aplikacije

Občasni: edem

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po zaužitju prevelikega odmerka izpraznimo želodec in uvedemo splošne podporne ukrepe, ker ni znanega antidota. Klinična raziskava je pokazala, da holestiramin pospeši izločanje meloksikama.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, oksikami, oznaka ATC: M01AC06.

Mehanizem delovanja

Zdravilo MOVALIS je nesteroidno protivnetno zdravilo iz skupine enolne kisline, ki je v testiranjih na živalih izkazal protivnetni, analgetični in antipiretični učinek. V vseh standardnih modelih vnetja je meloksikam učinkoval močno protivnetno. Skupni mehanizem naštetih učinkov predvidoma temelji na zaviranju biosinteze prostaglandinov, znanih posrednikov vnetja.

Primerjava ulcerogenega odmerka in odmerka, ki učinkuje protivnetno, na modelu adjuvantnega artritisa pri podgani je potrdila, da ima meloksikam pri živalih večjo terapevtsko širino kot klasična nesteroidna protivnetna zdravila. In vivo je meloksikam na mestu vnetja močnejše zaviral biosintezo prostaglandinov kot v želodčni sluznici in ledvicah.

Menijo, da izhajajo te razlike iz selektivnega zaviranja ciklooksigenaze 2 (COX-2) glede na ciklooksigenazo 1 (COX-1). Terapevtski učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil predvidoma temeljijo na zaviranju COX-2, zaviranje COX-1 pa povzroča neželene učinke v želodcu in ledvicah.

Klinična učinkovitost in varnost

Meloksikamovo selektivnost za COX-2 so in vitro ter ex vivo potrdili številni preskusi. Pri preskusih s polno človeško krvjo je meloksikam in vitro selektivno zaviral COX-2. Meloksikam (7,5 in 15 mg) je

ex vivo močnejše zaviral COX-2, kar je pokazalo močnejše zaviranje z lipopolisaharidom spodbujenega nastajanja PGE₂ (COX-2) v primerjavi z nastajanjem tromboksana v strjujoči se krvi (COX-1). Ti učinki so bili odvisni od velikosti odmerka. Preskušanja so pokazala, da meloksikam v priporočenih odmerkih ex vivo ni vplival niti na agregacijo trombocitov niti na čas krvavitve, medtem ko so indometacin, diklofenak, ibuprofen in naproksen pomembno zavirali agregacijo trombocitov in podaljšali krvavitev.

V kliničnih preskušanjih je bila skupna pogostnost neželenih učinkih na prebavila pri dajanju meloksikama po 7,5 mg in 15 mg manjša kot pri primerjanih nesteroidnih protivnetnih zdravilih, predvsem zaradi manjše pogostnosti dogodkov, kot so dispepsija, bruhanje, slabost in trebušne bolečine. Pogostnost predrtja, razjed in krvavitve v prebavilih je bila pri meloksikamu majhna in odvisna od velikosti odmerka.

Niso pa opravili nobene raziskave, ki bi odkrila statistične razlike v pogostnosti klinično pomembnega predrtja, zapore ali krvavitve v prebavilih med meloksikamom in drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Izvedli so analizo zbranih podatkov, ki je zajela bolnike, zdravljeni z meloksikamom v 35 kliničnih preskušanjih, v katerih so bile indikacije osteoartraza, revmatoidni artritis in ankilozirajoči spondilitis. V teh raziskavah je bil čas izpostavljenosti meloksikamu 3 tedne do eno leto (večina bolnikov je sodelovala v enomesečnih raziskavah). Skoraj vsi bolniki so sodelovali v raziskavah, v katere so vključili tudi bolnike z anamnezo predrtja, razjede ali krvavitve v prebavilih. Pogostnost klinično pomembnega predrtja, zapore ali krvavitve v prebavilih (POB) so ocenjevali retrospektivno po neodvisni slepi analizi primerov. Rezultate prikazuje spodnja tabela.

Skupno tveganje predrtja, zapore ali krvavitve v prebavilih (POB) ob jemanju meloksikama v odmerkih po 7,5 mg in 15 mg v kliničnih preskušanjih (BI) v primerjavi z diklofenakom in piroksikamom (Kaplan-Meierjeve ocene)

ZDRAVLJENJE	Interval (dnevi)	Število bolnikov na sredini intervala	POB znotraj intervala	Tveganje (%)	95-odstotni interval zaupanja
Dnevni odmerek					
meloksikam					
7,5 mg	1 - < 30	9636	2	0,02	0,00 – 0,05
	30 - < 91	551	1	0,05	0,00 – 0,13
15 mg	1 - < 30	2785	3	0,12	0,00 – 0,25
	30 - < 91	1683	5	0,40	0,12 – 0,69
	91 - < 182	1090	1	0,50	0,16 – 0,83
	182 - < 365	642	0	0,50	
diklofenak					
100 mg	1 - < 30	5110	7	0,14	0,04 – 0,24
	30 - < 91	493	2	0,55	0,00 – 1,13
piroksikam					
20 mg	1 - < 30	5071	10	0,20	0,07 – 0,32
	30 - < 91	532	6	1,11	0,35 – 1,86

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Meloksikam se dobro absorbira iz prebavil, kar se kaže s visoko absolutno biološko uporabnostjo, ki je po peroralnem dajanju približno 90-odstotna.

Po dajanju enkratnega odmerka doseže meloksikam srednje največje koncentracije v plazmi v 5 do 6 urah, kadar ga dajemo v obliki tablet.

Pri večkratnem dajanju se ravnovesno stanje vzpostavi v 3 do 5 dneh.

Pri dajanju 1-krat na dan je nihanje med največjo in najmanjšo povprečno koncentracijo v plazmi razmeroma majhno, in sicer v razponu 0,4 do 1,0 µg/ml ob odmerkih po 7,5 mg, in 0,8 do 2,0 µg/ml ob odmerkih po 15 mg (C_{min} in C_{max} v ravnovesnem stanju).

Povprečne največje koncentracije meloksikama v plazmi, ko doseže ravnovesno stanje, lahko izmerimo v petih do šestih urah po zaužitju tablete.

Obseg absorpcije meloksikama po peroralnem jemanju se ob sočasnem uživanju hrane ali anorganskih antacidov ne spremeni.

Porazdelitev

Meloksikam se zelo močno veže na beljakovine v plazmi, v glavnem na albumin (99 %).

Meloksikam prehaja v sinovijsko tekočino, v kateri je njegova koncentracija približno za polovico manjša kot v plazmi.

Porazdelitveni volumen je majhen, povprečno 11 l po intramuskularnem ali intravenskem dajanju, in se lahko med posameznimi bolniki razlikuje za 7 do 20 %. Po večkratnem dajanju peroralnih odmerkov (7,5 do 15 mg) je porazdelitveni volumen meloksikama približno 16 l, razpon koeficientov variacije pa 11 do 32 %.

Biotransformacija

Meloksikam se v jetrih obsežno biološko presnavlja.

V seču so odkrili štiri različne presnovke meloksikama, ki so vsi farmakodinamično neaktivni.

Glavni presnovek, 5'-karboksimeleloksikam (60 % odmerka) nastane z oksidacijo vmesnega presnovka 5'-hidroksimeleloksikama, ki se v manjši količini tudi izloča (9 % odmerka). Raziskave in vitro so pokazale, da ima pomembno vlogo pri tej presnovni poti CYP 2C9, manjšo pa tudi izoenzim CYP 3A4. Na nastanek drugih dveh presnovkov, katerih delež znaša 16 % in 4 % vnesenega odmerka, verjetno vpliva aktivnost peroksidaze pri posameznem bolniku.

Izločanje

Meloksikam se pretežno izloča v obliki presnovkov v enaki količini v seču in blatu. V nespremenjeni obliki se z blatom izloči manj kot 5 % dnevnega odmerka, s sečem pa samo sledi matične spojine.

Srednja razpolovna doba izločanja je 13 do 25 ur po peroralnem, intramuskularnem in intravenskem dajanju.

Povprečni skupni očistek iz plazme je približno 7 do 12 ml/min po enkratnih peroralnih, intravenskih ali rektalnih odmerkih.

Linearnost/nelinearnost

Meloksikam ima linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja 7,5 mg do 15 mg peroralno ali intramuskularno.

Posebne skupine

Bolniki z jetrnim ali ledvičnim odpovedovanjem:

Niti jetrna insuficienca niti blaga do zmerna ledvična insuficienca pomembneje ne vplivata na farmakokinetiko meloksikama. Osebe z zmerno ledvično okvaro so imele pomembno večji skupni očistek zdravila. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je vezava na beljakovine manjša. Pri končni ledvični odpovedi se lahko zaradi povečanega porazdelitvenega volumna zviša raven prostega meloksikama.

Starostniki:

Pri starejših moških so bile srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov podobne kot pri mladih moških. Pri starejših ženskah je bila vrednost AUC višja, razpolovna doba izločanja pa daljša kot pri mladih preizkušancih obeh spolov. Pri starejših osebah je srednji očistek iz plazme nekoliko manjši od tistega, ki ga poročila navajajo za mlajše osebe.

Pediatrična populacija:

V raziskavi, v kateri je sodelovalo 36 otrok z juvenilnim artritidom, so pri 18 otrocih, ki so prejeli odmerke peroralne suspenzije po 0,25 mg/kg telesne mase, opravili kinetične meritve. Največja koncentracija v plazmi C_{max} (-34 %), kot tudi $AUC_{0-\infty}$ (-28 %), je bila pri mlajši starostni skupini (2 do 6 let, $n = 7$) v primerjavi s starejšo (7 do 14 let, $n = 11$) nižja, medtem ko je bil očistek, normaliziran glede na telesno maso, pri mlajši starostni skupini višji. Primerjava s prejšnjimi vrednostmi pri odraslih je pokazala, da so koncentracije v plazmi pri starejših otrocih in odraslih podobne. Razpolovne dobe izločanja iz plazme (13 ur) so bile podobne v obeh skupinah in krajše kot pri odraslih (15 do 20 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati obsežnega programa testiranja toksičnosti so potrdili, da ima meloksikam glede na toksične učinke sprejemljive lastnosti.

Peroralne vrednosti LD_{50} so bile od približno 98 mg/kg pri podganjih samicah do > 800 mg/kg pri pritlikavih prašičkih. Intravenske vrednosti so bile v razponu od približno 52 mg/kg pri podganah do 100-200 mg/kg pri pritlikavih prašičkih. Poglavitni znaki toksičnosti so bili zmanjšana motorična aktivnost, anemija in cianoza. Najpogostnejši vzrok pogina so bile želodčne razjede in posledična perforacija, ki je povzročila peritonitis.

Raziskave o toksičnosti ponovljenih odmerkov so pri podganah in pritlikavih prašičkih pokazale značilne spremembe (npr. razjede in erozije v prebavilih), o katerih poročajo tudi za druga nesteroidna protivnetna zdravila, medtem ko dolgotrajne raziskave navajajo ledvično papilarno nekrozo. Neželene učinke v prebavilih so zasledili po peroralnih odmerkih 1 mg/kg in večjih pri podganah ter 3 mg/kg in večjih pri pritlikavih prašičkih. Pri intravenskem dajanju so povzročili poškodbe v prebavilih pri podganah odmerki 0,4 mg/kg, pri pritlikavih prašičkih pa odmerki 9 mg/kg. Ledvična papilarna nekroza se je pojavila samo pri podganah, in sicer ob odmerkih 0,6 mg/kg ali večjih, če so bile meloksikamu izpostavljene ves življenjski cikel.

Raziskave o toksičnih učinkih na razmnoževanje podgan in kuncev niso odkrile teratogenih učinkov ob peroralnih odmerkih do 4 mg/kg pri podganah in 80 mg/kg pri kuncih. Odmerki po 2,5 mg/kg pri podganah in 20 mg/kg in večji pri kuncih so bili embriotoksični. Podaljšano gestacijo in kotitev ter povečano pogostnost mrtvorojenih mladičev, kar je dobro znana posledica zaviranja prostaglandinov, so zasledili v raziskavi o peri- in post-natalnem razvoju ob odmerkih 0,125 mg/kg in večjih.

Raziskave o toksičnih učinkih na plodnost podgan in kunčic niso pokazale teratogenega delovanja do peroralnih odmerkov po 4 mg/kg pri podganah in 80 mg/kg pri kunčicah. Raziskave o vplivu peroralnega dajanja na razmnoževanje so pri podganah odkrile manjšo pogostnost ovulacij in zaviranje implantacij ter embriotoksične učinke (povečano število resorpcij) ob odmerkih, ki so bili toksični za samice, in sicer 1 mg/kg in večjih. Odmerki s takimi učinki, izračunani na osnovi odmerka v mg/kg (za osebo s 75 kg), so bili za faktor 10 do 5-krat večji od kliničnega odmerka (7,5 do 15 mg). Opisali so fetotoksične učinke ob koncu brejosti, ki so značilni za vse zaviralce sinteze prostaglandinov. Neklinične študije kažejo, da lahko najdemo meloksikam v mleku doječih podgan.

Meloksikam ni imel mutagenih učinkov pri testu Ames, v preskusu z gostiteljem in preskusu genske mutacije pri sesalcih (V79/HPRT), niti deloval klastogeno v preskusu kromosomske aberacije s človeškimi limfociti in mikrojedrnem preskusu z mišjim kostnim mozgom.

Raziskave o karcinogenosti pri podganah in miših niso pokazale karcinogenega delovanja odmerkov do 0,8 mg/kg pri podganah in 8 mg/kg pri miših. V teh raziskavah je bil meloksikam hondronevtralen, kar pomeni, da po dolgotrajni izpostavljenosti ni poškodoval sklepnega hrustanca.

Meloksikam ni sprožil imunogenih reakcij v testiranjih na miših in morskih prašičkih. Več testov je pokazalo, da je meloksikam manj fototoksičen kot starejša nesteroidna protivnetna zdravila in v tem pogledu podoben piroksikamu in tenoksikamu.

V raziskavah o lokalnem prenašanju je bilo prenašanje meloksikama dobro v vseh testiranih načinih dajanja: intravenskem, intramuskularnem, rektalnem, dermalnem in okularnem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon K25
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krosipovidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

20 tablet v 2 pretisnih oмотih iz PVC/PVDC

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-52216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01062/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 05. 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 06. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05. 01. 2024