

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****1. IME ZDRAVILA**

Meloksikam Mylan 7,5 mg tablete  
Meloksikam Mylan 15 mg tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Meloksikam Mylan 7,5 mg tablete  
Ena tableta vsebuje 7,5 mg meloksikama.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 40,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Meloksikam Mylan 15 mg tablete  
Ena tableta vsebuje 15 mg meloksikama.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 81,7 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Tableta

Meloksikam Mylan 7,5 mg tablete  
Bledo rumena okrogla tableta z razdelilno zarezo na eni strani.  
Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Meloksikam Mylan 15 mg tablete  
Bledo rumena okrogla tableta z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

**4. KLINIČNI PODATKI****4.1 Terapevtske indikacije**

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje poslabšanj osteoartroze.  
Dolgotrajno simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa ali ankilozirajočega spondilitisa.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Peroralna uporaba

Meloksikam Mylan 7,5 mg tablete  
*Poslabšanje osteoartroze:* 7,5 mg/dan (ena 7,5-miligramska tableta).  
Če se stanje ne izboljša, lahko po potrebi odmerek povečamo na 15 mg/dan (dve 7,5-miligramski tableti).

*Revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis:* 15 mg/dan (dve 7,5-miligramski tableti) (glejte tudi razdelek Posebne skupine bolnikov).  
Glede na terapevtski odziv lahko odmerek zmanjšamo na 7,5 mg/dan (ena 7,5-miligramska tableta).

Meloksikam Mylan 15 mg tablete  
*Poslabšanje osteoartroze:* 7,5 mg/dan (pol 15-miligramske tablete).  
Če se stanje ne izboljša, lahko po potrebi odmerek povečamo na 15 mg/dan (ena 15-miligramska tableta).

*Revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis*: 15 mg/dan (ena 15-miligramska tableta) (glejte tudi razdelek Posebne skupine bolnikov).

Glede na terapevtski odziv lahko odmerek zmanjšamo na 7,5 mg/dan (pol 15-miligramske tablete).

### **NAJVEČJI DOVOLJENI ODMEREK je 15 mg/dan.**

Celotno dnevno količino zdravila je treba vzeti kot enkratni odmerek in ga zaužiti med obrokom skupaj z vodo ali drugo tekočino.

Tveganje, ki je povezano z uporabo meloksikama, se lahko povečuje z velikostjo odmerka in s trajanjem zdravljenja, zato naj bolnik uporablja najmanjši učinkoviti dnevni odmerek in zdravilo jemlje čim manj časa. Občasno je treba, zlasti pri bolnikih z osteoartritisom, ponovno oceniti, v kolikšni meri je pri bolniku potrebno lajšanje simptomov in kakšen je odziv na zdravljenje.

#### *Posebne skupine bolnikov*

*Starejši bolniki in bolniki s povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2)*: Pri starejših bolnikih je priporočeni odmerek pri dolgotrajnem zdravljenju revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa 7,5 mg na dan. Bolniki s povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov morajo zdravljenje začeti z odmerkom 7,5 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

#### *Ledvična okvara (glejte poglavje 5.2)*

Pri dializnih bolnikih s hudo ledvično okvaro odmerek ne sme biti večji od 7,5 mg na dan.

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebno zmanjšati odmerka (t. j. pri bolnikih z očistkom kreatinina, ki je večji od 25 ml/min). (Za bolnike s hudo ledvično okvaro, ki niso na dializi glejte poglavje 4.3).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebno zmanjšanje odmerka (Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju jeter glejte poglavje 4.3).

#### *Otroci in mladostniki*

Meloksikama ne smejo uporabljati otroci, mlajši od 15 let.

Meloksikam je na voljo tudi v drugih jakostih in farmacevtskih oblikah, ki so morda primernejše.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- zadnje tromesečje nosečnosti in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- preobčutljivost za meloksikam ali katerokoli pomožno snov; preobčutljivost za učinkovine s podobnim delovanjem npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), acetilsalicilno kislino (aspirin). Tablete, ki vsebujejo meloksikam, ne smejo jemati bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavili znaki astme, nosnih polipov, angionevrotičnega edema ali urtikarije.
- aktivna gastrointestinalna razjeda ali ponavljajoče se gastrointestinalne razjede v anamnezi
- hudo okvarjeno delovanje jeter
- huda ledvična okvara brez uvedene dialize
- gastrointestinalne krvavitve, cerebrovaskularne krvavitve ali druge motnje, povezane s krvavitvami
- anamneza krvavitvev iz prebavil ali predrtje pred prejšnjim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

- aktivna razjeda/krvavitev sluznice želodca ali dvanajstnika ali ponavljajoča se razjeda/krvavitev želodčne sluznice ali sluznice dvanajstnika v anamnezi (dva ali več jasnih in dokazanih pojavov razjede ali krvavitve)
- hudo nenadzorovano srčno popuščanje

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasni uporabi meloksikama in nesteroidnih protivnetnih zdravil, tudi selektivnih zaviralcev ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati.

V primeru nezadostnega terapevtskega učinka ni dovoljeno prekoračiti največjega priporočenega dnevnega odmerka ali bolnika dodatno zdraviti z drugim nesteroidnim protivnetnim zdravilom, saj bi to lahko povečalo možnost toksičnega delovanja, terapevtska korist takega zdravljenja pa ni bila dokazana. Če po nekaj dneh ne pride do izboljšanja, je treba ponovno oceniti klinično korist zdravljenja.

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

##### Učinki na prebavila

Preveriti je treba, ali ima bolnik v anamnezi ezofagitis, gastritis in/ali peptični ulkus, saj morajo biti te bolezni pred začetkom zdravljenja z meloksikamom v celoti pozdravljene. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Meloksikam Mylan in imajo v anamnezi katero od navedenih bolezni, je že rutinsko treba biti pozoren glede morebitne ponovitve bolezni.

Bolnike z gastrointestinalnimi simptomi ali gastrointestinalnimi boleznimi v anamnezi (to sta ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) je potrebno skrbno spremljati glede prebavnih motenj, zlasti glede krvavitve v prebavilih, saj lahko pride do poslabšanja njihove bolezni.

Kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih so tudi pri uporabi zdravila Meloksikam Mylan poročali o gastrointestinalnih krvavitvah ali ulceracijah/perforacijah (ki so v redkih primerih smrtne) in se lahko pojavijo kadarkoli v času zdravljenja, z opozorilnimi simptomi ali brez njih ter ne glede na prisotnost resnih gastrointestinalnih dogodkov v anamnezi.

Gastrointestinalne krvavitve ali ulceracije/perforacije imajo običajno hujše posledice pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Če pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Meloksikam Mylan, pride do gastrointestinalne krvavitve ali ulceracije, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z ulkusom v anamnezi, zlasti če gre za zaplet s krvavitvijo ali perforacijo, in pri starejših bolnikih je tveganje za gastrointestinalno krvavitev, ulceracijo ali perforacijo večje pri uporabi večjih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.3). Pri teh bolnikih je treba začeti zdravljenje z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati uporabo kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi zdravili (na primer z misoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). Enako velja tudi za bolnike, ki potrebujejo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali jemljejo druga zdravila, ki lahko povečujejo tveganje za neželene učinke v prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo toksičnih učinkov na prebavila, zlasti če so starejši, morajo zdravniku sporočiti, če bi prišlo do kakršnihkoli neobičajnih trebušnih simptomov (zlasti če bi šlo za krvavitev v prebavilih), še posebej v začetnem obdobju zdravljenja.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za ulceracijo ali krvavitev, na primer če jemljejo peroralne kortikosteroide, antikoagulanse, kot je varfarin, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali zaviralce agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina (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 balgim do zmernih kongestivnim popuščanjem srca.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) (zlasti velikih 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 niso zadostno nadzorovani, imajo 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, sladkorna bolezen, kajenje).

**Kožne reakcije**

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) so zelo redko poročali o resnih, v nekaterih primerih usodnih, neželenih učinki na kožo kot so ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Največje tveganje za tovrstne reakcije je v začetnem obdobju zdravljenja, te se v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Meloksikam Mylan je treba ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, poškodb sluznice ali kakršnih koli drugih znakov preobčutljivosti.

**Učinki na ledvica:**

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) z zaviranjem vazodilatatornih učinkov prostaglandinov v ledvicah lahko z redukcijo glomerularne filtracije povzročijo funkcionalno ledvično odpoved. Ta neželeni učinek je odvisen od odmerka. Potrebno je natančno spremljanje izločanja urina in ledvične funkcije, predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, pri bolnikih s sledečimi dejavniki tveganja :

- Starostniki
- Sočasno zdravljenje z ACE inhibitorji, antagonisti angiotenzina II ali diuretiki (Glejte razdelek 4.5)
- Hipovolemija (ne glede na vzrok)
- Kongestivno srčno popuščanje
- Ledvična odpoved
- Nefrotski sindrom
- Lupusna nefropatija
- Hujša jetrna disfunkcija (serumski albumin < 25g/l ali Child-Pugh vrednost = 10)

V redkih primerih lahko nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) povzročijo intersticijski nefritis, glomerulonefritis, nekrozo ledvične sredice ali nefrotski sindrom.

**Zastajanje natrija in vode**

Pri jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) lahko pride do zastajanja natrija, kalija in vode ter do medsebojnega vpliva na natriuretsko delovanje diuretikov, kar lahko povzroči poslabšanje pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali z visokim krvnim tlakom (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

**Hiperkaliemija**

Hiperkaliemijo lahko vzpodbudi obstoječa sladkorna bolezen ali sočasno zdravljenje z zdravili, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). V takih primerih je potrebno redno spremljanje vrednosti kalija.

**Starejši bolniki**

Pri starejših bolnikih pogosteje prihaja do neželenih učinkov na nesteroidna protivnetna zdravila, zlasti do krvavitev v prebavilih in do perforacije, kar se lahko konča s smrtjo (glejte poglavje 4.2).

Neželene učinke pogosto slabše prenašajo starejši, šibki ali oslabei bolniki, ki jih moramo zato natančno spremljati. Posebna pozornost je potrebna pri starejših bolnikih, pri katerih je pogosto okvarjeno delovanje ledvic, jeter in srca.

#### **Druga opozorila**

Kot pri uporabi večine nesteroidnih protivnetnih zdravil so občasno poročali o zvišanju serumskih koncentracij aminotransferaz, serumskih koncentracij bilirubina ali drugih parametrov delovanja jeter, pa tudi o zvišanju serumske koncentracije kreatinina in koncentracije dušika sečnine v krvi ter o drugih spremembah laboratorijskih izvidov. V večini primerov so bile te motnje prehodne in blage. Če je katera od teh motenj izrazita ali traja dalj časa, je treba jemanje zdravila Meloksikam Mylan prekiniti in izvesti ustrezne preiskave.

Meloksikam lahko, kot vsa druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), prikrije simptome osnovne infektivne bolezni.

Uporaba meloksikama ter tudi vseh drugih zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo/prostaglandin-sintetazo, lahko vpliva na plodnost, zato njegova uporaba ni priporočljiva pri ženskah, ki bi rade zanosile. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali se zdravijo zaradi neplodnosti, je potrebno razmisliti o možnosti prekinitve zdravljenja z meloksikamom.

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za glukozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Farmakodinamične interakcije:*

##### *Druga nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s salicilati (acetilsalicilna kislina):*

Pri sočasnem jemanju več nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zaradi sinergističnega učinka pride do povečanega tveganja za pojav gastrointestinalnih razjed in krvavitvev. Sočasna uporaba meloksikama z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### *Kortikosteroidi:*

Zvečano je tveganje poškodbe sluznice prebavnega trakta ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).

##### *Peroralni antikoagulantni:*

Zaradi zaviranja delovanja trombocitov in poškodbe gastroduodenalne sluznice je tveganje za pojav krvavitve povečano. Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Če se tej kombinaciji zdravil ni mogoče izogniti, je potrebno natančno spremljanje INR.

##### *Trombolitiki in zaviralci agregacije trombocitov:*

Zvečano je tveganje krvavitve zaradi zaviranja delovanja trombocitov in poškodbe gastroduodenalne sluznice.

##### *Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs):*

Zvečano je tveganje krvavitve v prebavila (glejte poglavje 4.4).

##### *Diuretiki, zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II:*

Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) lahko zmanjša učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z ogroženo ledvično funkcijo (npr. pri dehidriranih ali starejših bolnikih s slabšim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II z zdravili, ki zavirajo delovanje ciklooksigenaze, povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja s tveganjem akutne ledvične odpovedi (zmanjšana glomerulna filtracija zaradi zmanjšane sinteze ledvičnih prostaglandinov), ki je običajno reverzibilna. Bistveno je zagotoviti, da so bolniki, ki se sočasno zdravijo z meloksikamom in omenjenimi zdravili, primerno hidrirani. V začetku sočasnega zdravljenja in nato periodično, pa je potrebna preiskava ledvičnega delovanja (glejte tudi poglavje 4.4).

**Drugi antihipertenzivi (npr. blokatorji beta):**

Tudi v tem primeru lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka betaadrenergičnih antagonistov (zaradi zaviranja prostaglandinov z vazodilatatornim učinkom).

**Ciklosporin:**

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo nefrotoksičnost ciklosporina preko prostaglandinov, ki nastajajo v ledvicah. V času kombiniranega zdravljenja je potrebno spremljati ledvično funkcijo. Posebej pri starejših bolnikih pa je priporočljivo natančno spremljanje ledvične funkcije.

**Maternični vložki.**

Pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) poročajo o zmanjšani učinkovitosti materničnih vložkov. O zmanjšani učinkovitosti materničnih vložkov pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali že prej, vendar bo to potrebno še dodatno potrditi.

**Farmakokinetične interakcije (učinek meloksikama na farmakokinetiko drugih zdravil)****Litij:**

Nesteroidna protivnetna zdravila povečajo koncentracijo litija v krvi (preko zmanjšane izločanja litija preko ledvic), ki lahko doseže toksične vrednosti. Sočasna uporaba litija in nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je uporaba te kombinacije potrebna, je potrebno natančno spremljati plazemske koncentracije litija ob uvedbi, prilagajanju in prekinitvi zdravljenja z meloksikamom.

**Metotreksat:**

Nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo tubularno sekrecijo metotreksata, kar vodi v povečanje plazemskih koncentracij metotreksata. Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke metotreksata (več kot 15 mg/teden), sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za pojav medsebojnega delovanja med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in metotreksatom je treba upoštevati tudi pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, še posebej če imajo motnje v delovanju ledvic. Če je kombinirano zdravljenje potrebno, moramo spremljati število krvnih celic in ledvično funkcijo. Previdnost je potrebna, če v roku 3 dni bolnik prejme nesteroidno protivnetno zdravilo in metotreksat, saj lahko v tem primeru pride do povečanja plazemske koncentracije metotreksata, ki povečajo toksični učinek.

Čeprav na farmakokinetiko metotreksata (15 mg/teden) sočasno jemanje meloksikama pomembneje ne vpliva, pa je treba upoštevati, da se pri jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil hematološka toksičnost metotreksata lahko poveča (glejte zgoraj). (glejte poglavje 4.8).

**Farmakokinetične interakcije (učinek drugih zdravil na farmakokinetiko meloksikama)****Holestiramin:**

Holestiramin pospeši izločanje meloksikama, tako da prekine enterohepatično cirkulacijo. Očistek meloksikama se poveča za 50 %, biološka razpolovna doba pa se zmanjša na  $13 \pm 3$  ure. Interakcija je klinično pomembna.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili pri sočasnem jemanju z zdravili, kot so antacidi, cimetidin in digoksin.

**4.6 Nosečnost in dojenje****Nosečnost:**

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za splav in nepravilni razvoj srca ter gastrohizo zaradi uporabe zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se poveča z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Domnevajo,

da se tveganje veča z večanjem odmerka in časom trajanja zdravljenja. Pri živalih se je pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov pokazalo, da ti povzročajo povečano izgubo zarodkov pred in po vgnezditvi in večjo embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega je bila pri živalih, ki so prejemale zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, povečana incidenca različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi.

V prvem in drugem tromesečju nosečnosti, lahko dajemo meloksikam samo, če je to nujno potrebno. Če meloksikam jemlje ženska, ki želi zanositi ali je v prvem ali drugem tromesečju nosečnosti, mora uporabiti najnižji odmerek za najkrajše možno zdravljenje.

V zadnjem tromesečju nosečnosti lahko vsi inhibitorji sinteze prostaglandinov pri zarodku povzročijo:

- kardiopulmonalne toksične učinke (s predčasnim zaprtjem *ductusa arteriosusa* in pljučno hipertenzijo),
- ledvično disfunkcijo, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem.

Pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti pa:

- je možno podaljšanje krvavitve in antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo nizkih odmerkih,
- zaviranje krčenja maternice. Učinki na maternico so povezani z zvečano pojavnostjo težavnega poroda in z zakasnelim porodom.

Zato je uporaba meloksikama kontraindicirana v zadnjem tromesečju nosečnosti.

### **Dojenje**

Specifičnih izkušenj z meloksikamom ni na voljo, znano pa je, da nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) prehajajo v materino mleko. Uporaba zdravila je kontraindicirana pri ženskah, ki dojijo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Na osnovi farmakodinamičnega profila in poročil o neželenih učinkih zdravila meloksikam verjetno nima ali ima zanemarljiv vpliv na omenjene sposobnosti. Kadar pa se pojavijo motnje vida ali dremavost, vrtoglavica ali druge motnje v delovanju osrednjega živčnega sistema, je priporočljivo, da ne vozite in upravljate s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### **a) Splošni opis**

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih. Spodaj navedene pogostnosti temeljijo na pojavljanju v kliničnih preskušanjih, v katere je bilo vključenih 3750 bolnikov, ki so peroralno prejemali dnevne odmerke po 7,5 ali 15 mg meloksikama v obliki tablet ali kapsul v obdobju do 18 mesecev (srednja vrednost trajanja zdravljenja 127 dni).

Vključeni so tudi neželeni učinki o katerih so začeli poročati v času trženja zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na njihovo pogostnost po naslednjem kriteriju:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

#### **b) Pregled neželenih učinkov**

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:                      anemija

občasni: spremembe števila krvnih celic: levkocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza (glejte razdelek c)

#### Bolezni imunskega sistema

redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

#### Psihiatrične motnje

redki: spremembe razpoloženja, nespečnost in nočne more

#### Bolezni živčevja

pogosti: omotičnost, glavobol  
občasni: vrtoglavica, tinitus, dremavost  
redki: zmedenost

#### Očesne bolezni

redki: motnje vida, vključno z zamegljenim vidom

#### Srčne bolezni

občasni: palpitacije, srčna insufienca

#### Žilne bolezni

občasni: zvečanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4), rdečica

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

redki: pojav poslabšanj astme pri nekaterih posameznikih, ki so alergični na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila

#### Bolezni prebavil

zelo pogosti: dispepsija, simptomi slabosti in bruhanja, abdominalna bolečina, zaprtost, flatulenca, diareja  
občasni: gastrointestinalne krvavitve, gastroduodenalne razjede, ezofagitis, stomatitis  
redki: gastrointestinalne perforacije, gastritis, kolitis

Peptične razjede, perforacije ali gastrointestinalne krvavitve, ki se lahko pojavijo, so včasih resne, posebej pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: hepatitis

#### Bolezni kože in podkožja

pogosti: pruritus, izpuščaj  
občasni: urtikarija  
redki: Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, angioedem, bulozne reakcije, kot je multififormni eritem, fotosenzitivne reakcije

#### Bolezni sečil

občasni: zadrževanje natrija in vode, hiperkaliemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)  
redki: akutna funkcionalna ledvična odpoved pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4)

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: edem, vključno z edemom spodnjih okončin

#### Preiskave:

občasni: prehodne motnje (npr. povečane vrednosti transaminaz ali bilirubina)  
občasni: spremembe kazalcev ledvičnega delovanja (povečana vrednost serumskega kreatinina ali sečnine).



**c) Informacije, ki opredeljujejo resne in/ali pogosto pojavljajoče neželene učinke pri posamezniku**

Najpogosteje so poročali o boleznih prebavil. Pri bolnikih, ki so prejeli meloksikam in še katero drugo potencialno mielotoksično zdravilo, so poročali o posameznih primerih agranulocitoze (glejte poglavje 4.5).

**d) Neželeni učinki, o katerih do sedaj še niso poročali, da bi bili povezani s tem zdravilom, so pa povezani z drugimi učinkovinam tega razreda**

Organska poškodba ledvic, ki ji najverjetneje sledi akutna odpoved ledvic: poročali so o posameznih primerih intersticijskega nefritisa, akutni tubularni nekrozi, nefrotskem sindromu in papilarni nekrozi (glejte poglavje 4.4).

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).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi akutnega prevelikega odmerjanja nesteroidnega protivnetnega zdravila so običajno omejeni na letargijo, dremavost, slabost, bruhanje in epigastrično bolečino, ki so v splošnem reverzibilni po uvedbi podpornega zdravljenja.

Pojavijo se lahko gastrointestinalne krvavitve. Posledice hude zastrupitve so lahko hipertenzija, akutna odpoved ledvic, jetrna disfunkcija, respiratorna depresija, koma, konvulzije, kardiovaskularni kolaps in zastoj srca.

Pri zaužitju terapevtskih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o anafilaktoidnih reakcijah, ki se lahko pojavijo tudi pri prevelikem odmerjanju.

Pri prevelikem odmerjanju nesteroidnega protivnetnega zdravila je pri bolnikih potrebno uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. V kliničnem preskušanju se je pokazalo, da holestiramin v peroralnih odmerkih po 4 g trikrat dnevno pospeši odstranjevanje zdravila.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI****5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtske skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (oksikami)  
oznaka ATC: M01AC06

Meloksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo iz skupine oksikamov s protivnetnim, analgetičnim in antipiretičnim delovanjem.

Protivnetno delovanje meloksikama je bilo dokazano na klasičnih modelih vnetja. Tako kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih pa natančen mehanizem delovanja ostaja neznan. Vendar pa obstaja vsaj en način delovanja, ki ga imajo vsa nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z meloksikamom): zaviranje biosinteze prostaglandinov, znanih mediatorjev vnetja.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti****Absorpcija**

Meloksikam se dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta, kar se kaže kot velika absolutna biološka uporabnost, ki je po peroralnem odmerku (kapsula) 89 %. Tablete, peroralna suspenzija in kapsule so bioekvivalentne.

Po enkratnem odmerku meloksikama so srednje vrednosti največjih plazemskih koncentracij pri peroralni suspenziji dosežene po 2 urah, pri trdnih peroralnih farmacevtskih oblikah (kapsule in tablete) pa po 5 - 6 urah.

Pri ponavljajočih se odmerkih dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh. Pri enkrat dnevnem odmerjanju je nihanje med največjimi in najmanjšimi plazemskimi koncentracijami zdravila relativno majhno ter je pri odmerku 7,5 mg v območju 0,4 - 1,0 µg/ml in pri odmerku 15 mg v območju 0,8 - 2,0 µg/ml (navedena sta najprej  $C_{min}$  in nato še  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja). Največje plazemske koncentracije meloksikama v stanju dinamičnega ravnovesja dosežemo pri tabletah, kapsulah in peroralni suspenziji v 5 do 6 urah. Pri neprekinjenem zdravljenju, ki traja več kot eno leto, so koncentracije zdravila podobne tistim, ko je bilo stanje dinamičnega ravnovesja prvič doseženo. Sočasno uživanje hrane s peroralnim odmerkom meloksikama ne spremeni obsega absorpcije meloksikama.

#### *Porazdelitev*

Meloksikam se zelo močno veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin (99 %). Meloksikam prehaja v sinovialno tekočino, kjer so koncentracije približno za polovico manjše kot v plazmi. Volumen porazdelitve je majhen in v povprečju znaša 11 l. Interindividulana variabilnost je okoli 30 - 40 %.

#### *Biotransformacija*

Meloksikam je podvržen obsežni biotransformaciji v jetrih. V urinu najdemo 4 različne presnovke meloksikama, ki so vsi farmakodinamsko neaktivni. Glavni presnovek, 5'-karboksimmeloksikam (60 % odmerka), nastaja z oksidacijo vmesnega presnovka 5'-hidroksimetilmeloksikama, ki se prav tako izloča v manjši meri (9 % odmerka). *In vitro* študije kažejo, da ima CYP 2C9 pomembno vlogo v tej presnovni poti, manj pomembno vlogo pa ima še izoenzim CYP 3A4. Bolnikova peroksidazna aktivnost je verjetno odgovorna za nastanek drugih dveh presnovkov, ki predstavljata 16 % oz. 4 % danega odmerka.

#### *Izločanje*

Meloksikam se izloča predvsem v obliki presnovkov in se v enaki meri pojavlja v urinu in blatu. Manj kot 5 % dnevnega odmerka se izloči nespremenjenega z blatom, medtem ko se z urinom osnovna spojina izloča le v sledovih.

Srednja vrednost biološke razpolovne dobe izločanja je okoli 20 ur. Celokupni plazemski očistek je v povprečju 8 ml/min.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Farmakokinetika meloksikama je linearna v razponu terapevtskih odmerkov od 7,5 mg do 15 mg po peroralni ali intramuskularni aplikaciji..

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Jetrna/ledvična insuficienca:*

Blage do zmerne oblike jetrne ali ledvične insuficience nimajo večjega vpliva na farmakokinetiko meloksikama. Pri končni ledvični odpovedi povečanje volumna porazdelitve vodi do povečanja koncentracij meloksikama, zato pri bolnikih s hudim ledvičnim popuščanjem, ki so na dializi, dnevni odmerek ne sme biti večji od 7,5 mg (glejte poglavje 4.2).

##### *Starejši bolniki:*

Srednje vrednosti plazemskega očistka v stanju dinamičnega ravnovesja so pri starejših bolnikih nekoliko manjše kot pri mlajših osebah.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksikološki profil meloksikama, ki je ugotovljen na podlagi predkliničnih študij, je enak kot pri ostalih nesteroidnih protivnetnih zdravilih: gastrointestinalne razjede in erozije, ledvična papilarna nekroza pri velikih odmerkih in kronični uporabi pri dveh živalskih vrstah.

Študije vpliva meloksikama na sposobnost razmnoževanja po peroralnih odmerkih pri podganah so pokazale zmanjšano ovulacijo in zaviranje vgnezdjenja ter embriotoksične učinke (povečana resorpcija) v odmerkih, ki so toksični tudi za samico in so 1 mg/kg in večji. 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, ki so povzročili te učinke, presegajo klinične odmerke (7,5 – 15 mg) za 10- do 5-krat preračunano na odmerek v mg/kg (75 kg oseba). Opisujejo tudi fetotoksične učinke ob koncu gestacije, ki so skupni vsem zaviralcem sinteze prostaglandinov. Niti *in vitro* niti *in vivo* študije niso dokazale mutagenega učinka. Pri odmerkih, ki so veliko večji od kliničnih odmerkov, niso pri podganah in miših opazili kancerogenega učinka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza  
predgelirani koruzni škrob  
laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
natrijev citrat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVdC in dobro pritrjene aluminijaste folije.  
Škatla po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 ali 1000 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Navodila za pripravo, ravnanje in odlaganje zdravila

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

## 8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Meloksikam Mylan 7,5 mg tablete: 5363-I-496/10

Meloksikam Mylan 15 mg tablete: 5363-I-497/10

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 10.09.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 5.8.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05.08.2009