

1. IME ZDRAVILA

Meloksikam Arrow 7,5 mg tablete

Meloksikam Arrow 15 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

meloksikam 7,5 mg in 15 mg

Pomožne snovi:

Ena 7,5 mg tableta vsebuje 23,5 mg laktoze monohidrata.

Ena 15 mg tableta vsebuje 20,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

7,5 mg: bledorumene, okrogle tablete z oznako ">" na eni strani in "ML 7,5" na drugi strani

15 mg: bledorumene, okrogle tablete z oznako ">" na eni strani in "ML, zarezo, 15" na drugi strani

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- kratkotrajno simptomatsko zdravljenje poslabšanja osteoartroze
- dolgotrajno simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa ali ankilozirajočega spondilitisa

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Poslabšanje osteoartroze: 7,5 mg enkrat na dan (ena 7,5-miligramska tableta ali polovica 15-miligramske tablete); če to ne zadostuje, se odmerek lahko zveča na 15 mg enkrat na dan (dve 7,5-miligramski tableti ali ena 15-miligramska tableta).

Revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis: 15 mg enkrat na dan (dve 7,5-miligramski tableti ali ena 15-miligramska tableta) (glejte tudi poglavje Posebne skupine).

Odmerek se lahko glede na terapevtski učinek zmanjša na 7,5 mg enkrat na dan (ena 7,5-miligramska tableta ali polovica 15-miligramske tablete).

DNEVNEGA ODMERKA 15 MG SE NE SME PRESEČI.

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

Odmerek je treba vzeti naenkrat z vodo ali drugo tekočino in skupaj s hrano.

Posebne skupine

Starostniki in bolniki z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2):

Pri starostnikih je priporočen odmerek za dolgotrajno zdravljenje revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa 7,5 mg na dan. Bolniki, pri katerih je nevarnost pojava neželenih učinkov večja, morajo zdravljenje začeti s 7,5 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavje 5.2):

Pri dializnih bolnikih s hudo okvaro ledvic dnevni odmerek ne sme preseči 7,5 mg. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (npr. bolniki z očistkom kreatinina > 25 ml/min) zmanjševanje odmerka ni potrebno. (Za bolnike s hudo ledvično okvaro, ki niso na dializi, glejte poglavje 4.3.)

Okvara jeter

Zmanjšanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. (Za bolnike s hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3.)

Otroci

Pri otrocih, mlajših od 15 let, se meloksikam ne sme uporabljati.

4.3 Kontraindikacije

Meloksikam je kontraindiciran pri naslednjih stanjih:

- zadnje trimesečje nosečnosti in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- preobčutljivost za meloksikam ali katerokoli pomožno snov ali preobčutljivost za zdravilne učinkovine s podobnim učinkom, npr. nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina. Meloksikama ne smejo dobiti bolniki, ki so po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih antirevmatikov imeli znake astme, nosne polipe, angionevrotični edem ali koprivnico.
- gastrointestinalne krvavitve ali predrtje v povezavi s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi antirevmatiki v anamnezi
- aktivna ali ponavljajoča peptična razjeda/krvavitev (npr. dvakrat ali večkrat jasno dokazana ulceracija ali krvavitev)
- huda okvara jeter
- huda okvara ledvic, ki se ne zdravi z dializo
- krvavitve iz prebavil, cerebrovaskularne krvavitve ali druge motnje hemostaze
- hudo srčno popuščanje

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Izogniti se je treba sočasni uporabi drugih nesteroidnih antirevmatikov (NSAIDs) vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2.

- Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega 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).
- ***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 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 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).
- Starostniki: Pri starostnikih se neželeni učinki NSAIDs pojavljajo pogosteje; še zlasti krvavitve iz prebavil in predrtje, ki so lahko smrtni (glejte poglavje 4.2).
- Pred začetkom zdravljenja z meloksikamom je treba bolnike, ki so v preteklosti imeli ezofagitis, gastritis in/ali peptično razjedo, skrbno pregledati in zagotoviti, da so res zdravi. Zavedati se je treba, da se omenjena stanja med zdravljenjem z meloksikamom pri teh bolnikih lahko ponovijo.
- Kot pri drugih NSAIDs so pri zdravljenju z meloksikamom poročali o krvavitvah iz prebavil ali o razjedi/predrtju, ki so lahko smrtni. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem z opozorilnimi znaki ali brez njih ali kadar ima bolnik predhodno resne gastrointestinalne dogodke v anamnezi. Tveganje za pojav krvavitev iz prebavil, razjede ali predrtja je večje pri uporabi večjih odmerkov NSAIDs, pri bolnikih z ulkusom v anamnezi, še zlasti, če je prišlo do zapletov – krvavitve ali predrtja (glejte poglavje 4.3) in pri starostnikih. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najmanjšim možnim odmerkom. Pri teh bolnikih in pri bolnikih ki sočasno potrebujejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, ki zvečajo tveganje za gastrointestinalne pojave (glejte poglavje 4.5), pride v poštev sočasno zdravljenje z zdravili, ki ščitijo želodčno sluznico (npr. mizoprostol ali zaviralci protonске črpalke).
- Zlasti na začetku zdravljenja morajo bolniki z gastrointestinalnimi dogodki v anamnezi, predvsem starostniki, poročati o kakršnemkoli nenavadnem simptomu (še posebej o krvavitvi iz prebavil).
- Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki povečujejo tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so: peroralni kortikosteroidi, antikoagulant (varfarin), selektivni zaviralci prevzema serotonina ali zdravila z

delovanjem na trombocite - acetilsalicilna kislina, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

- Če se pri bolnikih, ki dobivajo meloksikam, pojavijo krvavitve iz prebavil ali razjede, je treba zdravljenje ustaviti.
- NSAIDs je treba dajati previdno bolnikom, ki imajo bolezni prebavil v anamnezi (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se lahko njihovo stanje poslabša (glejte poglavje 4.8).
- Uporabo NSAIDs so redko povezali s pojavom resnih (tudi smrtno nevarnih) kožnih reakcij vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav neželenih reakcij je večje na začetku zdravljenja, saj se te v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z meloksikamom je treba ustaviti, če se pojavi kožni izpuščaj, lezije na sluznici ali katerikoli drugi znak preobčutljivosti.
- Sočasno uživanje alkohola in NSAIDs kot so tablete Meloksikam Arrow lahko zveča tveganje za pojav krvavitev iz prebavil in razjed.
- V redkih primerih lahko nesteroidni antirevmatiki (NSAIDs) povzročijo intersticijski nefritis, glomerulonefritis, medularno ledvično nekrozo ali nefrotski sindrom.
- Kot pri drugih NSAIDs so občasno poročali o prehodnem zvečanju serumskih ravni transaminaz, bilirubina ali drugih parametrov jetrnega delovanja, o zvečanju serumske ravni kreatinina in sečnine ter drugih spremembah vrednosti laboratorijskih testov. Večinoma so spremembe blage in prehodne. Če se ugotovi, da so spremembe pomembne in vztrajajo, je treba zdravljenje z meloksikamom ustaviti in začeti ustrezne preiskave.
- Pri zdravljenju z NSAIDs so poročali o zastajanju tekočine in edemih, zato je potrebna previdnost pri bolnikih s hipertenzijo in/ali srčnim popuščanjem v anamnezi.
- NSAIDs zavirajo sintezo prostaglandinov v ledvicah, ki sodelujejo pri vzdrževanju prekrvljenosti ledvic pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in pretokom skozi ledvice. Uporaba NSAIDs pri teh bolnikih lahko ledvično okvaro še dodatno poslabša. Po prekinitvi zdravljenja se delovanje ledvic povrne v prvotno stanje. Temu tveganju so izpostavljeni vsi starejši bolniki, bolniki s srčnim popuščanjem, cirozo jeter, nefrotskim sindromom ali ledvično okvaro in bolniki, ki jemljejo diuretike, bolniki po obsežnem kirurškem posegu zaradi zmanjšane volumna krvi. Med zdravljenjem je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati odvajanje vode in delovanje ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- Starejši, šibkejši in slabotni bolniki slabše prenašajo neželene učinke, zato jih je treba skrbno spremljati. Kot pri drugih NSAIDs je potrebna posebna previdnost pri starejših bolnikih, ki imajo pogosteje težave z jetri in srcem.
- V primeru nezadostnega terapevtskega učinka se največjega priporočenega dnevnega odmerka ne sme preseči ali dodati drugega NSAIDs, ker se nevarnost škodljivih učinkov zveča, poleg tega pa prednost tovrstnega zdravljenja ni dokazana. Če se stanje po nekaj dneh ne izboljša, je treba koristnost zdravljenja ponovno oceniti.

- Meloksikam, tako kot drugi NSAIDs, lahko prikrije znake infekcijskih bolezni.
- Tako kot uporaba drugih zaviralcev ciklooksigenaze/sinteze prostaglandinov, lahko tudi uporaba meloksikama vpliva na plodnost in ni priporočljiva za ženske, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki težko zanosijo ali tistih, pri katerih preiskujejo njihovo neplodnost, je treba premisliti o ustavitvi zdravljenja z meloksikamom.
- Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo in/ali galaktozo npr. galaktozemija, 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

Drugi NSAIDs, tudi salicilati (acetilsalicilna kislina ≥ 3 g/dan):

Sočasna uporaba različnih NSAIDs zveča nevarnost nastanka razjed in krvavitev iz prebavil, kar je posledica sinergijskega učinka. Sočasno zdravljenje z meloksikamom in drugimi NSAIDs ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki:

Sočasno zdravljenje z NSAIDs zveča nevarnost nastanka akutne ledvične okvare, zlasti pri dehidriranih bolnikih. Bolnikom, ki sočasno jemljejo meloksikam in diuretik, je treba zagotoviti zadostno nadomeščanje tekočine in pred začetkom zdravljenja preveriti delovanje ledvic.

Peroralni antikoagulant:

Zveča se nevarnost krvavitve zaradi zaviranja aktivnosti trombocitov in poškodb sluznice želodca in dvanajstnika. Sočasno zdravljenje z NSAIDs ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, je treba preverjati INR.

Trombolitiki, zaviralci agregacije trombocitov in selektivni zaviralci prevzema serotonina:

Zveča se nevarnost krvavitve zaradi zaviranja aktivnosti trombocitov ter poškodb sluznice želodca in dvanajstnika.

Kortikosteroidi:

Zveča se nevarnost za krvavitve ali razjede v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzina II:

NSAIDs (tudi acetilsalicilna kislina > 3 g/dan) in antagonisti angiotenzina II delujejo sinergijsko na zmanjšanje glomerularne filtracije, ki se lahko poslabša, če se delovanje ledvic spremeni. Pri starejših in/ali dehidriranih bolnikih lahko ta kombinacija povzroči akutno ledvično okvaro tako, da neposredno deluje na glomerulno filtracijo. Na začetku zdravljenja je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in bolnikom zagotoviti zadostno nadomeščanje tekočine. Poleg tega lahko sočasna uporaba (zaradi zaviranja prostaglandinov z vplivom na širjenje žil) delno zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II.

Drugi antihipertenzivi (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta):

Tako kot pri snoveh, ki so opisane v prejšnjem odstavku, se lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (zaradi zaviranja prostaglandinov, ki vplivajo na širjenje žil).

Ciklosporin:

NSAIDs, ki vplivajo na delovanje prostaglandinov v ledvicah, lahko zvečajo nefrotoksični učinek ciklosporina. Med sočasno uporabo je, zlasti pri starejših bolnikih, priporočljivo skrbno spremljati delovanje ledvic.

Maternični vložki (npr. maternična spirala)

Poročali so, da NSAIDs lahko zmanjšajo učinkovitost materničnih spiral. Zmanjšano učinkovitost materničnih vložkov, o kateri so poročali v preteklosti, bi bilo treba še potrditi.

Farmakokinetične interakcije (učinek meloksikama na farmakokinetiko drugih zdravil):

Litij:

NSAIDs zvečajo serumske vrednosti litija celo do toksičnih koncentracij zaradi zmanjšanega izločanja litija skozi ledvice. Sočasna uporaba litija in NSAIDs ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je ta kombinacija nujna, je treba plazemske koncentracije litija skrbno spremljati na začetku zdravljenja in med zmanjševanjem odmerkov ter po prekinitvi zdravljenja z meloksikamom.

Metotreksat:

NSAIDs lahko zmanjšajo tubulno izločanje metotreksata in posledično zvečajo njegovo plazemsko koncentracijo. Sočasna uporaba NSAIDs in metotreksata zato ni priporočljiva za bolnike, ki dobivajo velike odmerke metotreksata (več kot 15 mg/teden (glejte poglavje 4.4)). Zvečano tveganje za medsebojno delovanje NSAIDs in metotreksata je treba upoštevati tudi pri bolnikih, ki dobivajo manjše odmerke metotreksata zlasti, če imajo ledvično okvaro. Če je sočasno zdravljenje z NSAIDs in metotreksatom nujno, je treba spremljati krvno sliko in delovanje ledvic. Posebna previdnost je potrebna v prvih treh dneh, ker se lahko plazemska vrednost in posledično toksičnost metotreksata zvečata.

Čeprav se farmakokinetične lastnosti metotreksata (15 mg/teden) med sočasno uporabo niso pomembno spremenile je treba upoštevati, da se hematotoksičnost metotreksata lahko zveča zaradi sočasnega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAIDs) (glejte zgoraj). (Glejte poglavje 4.8.)

Farmakokinetične interakcije (učinek drugih zdravil na farmakokinetiko meloksikama)

Holestiramin:

Holestiramin pospeši izločanje meloksikama z vključitvijo v enterohepatični obtok. Očistek meloksikama se zveča za 50 %, razpolovna doba pa zmanjša na 13 ± 3 ure. Ta interakcija je klinično pomembna.

Pri sočasni uporabi antacidov, cimetidina ter digoksina niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka ali plodu. Podatki iz epidemioloških raziskav kažejo na zvečano nevarnost splava, srčne napake in gastroshize pri otroku po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčne malformacije je zvečano od manj kot 1 % do

približno 1,5 %. Nevarnost se zveča z zvečanjem odmerka in s podaljšanjem zdravljenja. Pri živalih je prejetanje zaviralcev sinteze prostaglandinov povzročilo zvečano pojavnost odmrtja oplojenih jajčec pred vgnezditevijo in po njej ter smrt zarodkov in plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so bile v obdobju razvoja organov izpostavljene zaviralcem sinteze prostaglandinov, ugotovili zvečano pojavnost drugih malformacij, tudi srčne napake. Zaviralci sinteze prostaglandinov se lahko uporabljajo med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti le, če je to nujno potrebno. Če zaviralce sinteze prostaglandinov jemlje ženska, ki želi zanositi ali je v prvih šestih mesecih nosečnosti, morajo biti odmerki čim manjši in zdravljenje čim krajše.

Z zaviralci sinteze prostaglandinov v tretjem trimesečju je plod izpostavljen:

- kardiopulmonalni toksičnosti (predčasno zapiranje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija)
- nepravilnemu ledvičnemu delovanju, ki lahko povzroči ledvično okvaro z zmanjšano količino amnijske tekočine

mati in novorojenček ob koncu nosečnosti pa:

- podaljšanemu času krvavitve, ki je posledica zaviranja agregacije trombocitov in se lahko pojavi ne glede na majhne odmerke zaviralcev sinteze prostaglandinov
- zaviranju krčenja maternice, ki povzroči zapoznel in daljši porod.

Zaradi tega je jemanje zaviralcev sinteze prostaglandinov kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Dojenje:

NSAIDs se izločajo v materino mleko. Doječe matere se morajo uporabiti meloksikama izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Oznake previdnostnih ukrepov niso potrebne.

Posebni raziskavi o vplivu na sposobnost vožnje ali opravljanje s stroji ni. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti in poročil o neželenih učinkih je verjetno, da meloksikam ne ali zanemarljivo vpliva na te sposobnosti. Če bolnik navaja motnje vida ali zaspanost, omotico ali druge motnje pri delovanju osrednjega živčevja, se mora vožnji ali upravljanju strojev izogibati.

4.8 Neželeni učinki

a) Splošni opis

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko vzročno povezani z uporabo meloksikama. Njihova pogostost temelji na dogodkih iz kliničnih raziskav, ne glede na njihovo vzročno povezavo. Podatki temeljijo na kliničnih raziskavah, v katere je bilo vključenih 3750 bolnikov, ki so dobivali meloksikam v obliki tablet ali kapsul v dnevni odmerkih po 7,5 ali 15 mg, in sicer do 18 mesecev (povprečno trajanje zdravljenja 127 dni).

Vključeni so neželeni učinki, ki so lahko vzročno povezani z jemanjem meloksikama.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ in $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10.000 \leq 1/1000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$, vključno s posameznimi primeri)

b) Preglednica neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: anemija
občasni: spremembe krvne slike: levkocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza
(glejte točko c)

Bolezni imunskega sistema

redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Psihiatrične motnje

redki: spremembe razpoloženja, nespečnost in nočna mora

Bolezni živčevja

pogosti: omotica, glavobol
občasni: vrtoglavica, tinitus, zaspanost
redki: zmedenost

Očesne bolezni

redki: motnje vida, tudi zamegljen vid

Srčne bolezni

občasni: palpitacije

Žilne bolezni

občasni: zvišanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4), zardevanje v obraz z občutkom toplote

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

redki: astmatični napadi pri bolnikih, ki so alergični na acetilsalicilno kislino ali druge NSAR

Bolezni prebavil

Najpogosteje so opazili gastrointestinalne neželene učinke.

pogosti: dispepsija, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje, vetrovi, driska

občasni: krvavitve iz prebavil, peptična razjeda, vnetje požiralnika, vnetje ustne sluznice

redki: predrtje prebavil, gastritis, kolitis

Peptična razjeda, predrtje ali krvavitve iz prebavil so lahko smrtni zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Poročali so o meleni, hematemezi, vnetju ustne sluznice z razjedami, poslabšanju kolitisa in Chronove bolezni (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: prehodno spremenjene vrednosti testov delovanja jeter (npr. zvečane vrednosti transaminaz ali bilirubina)
redki: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

pogosti: srbenje, izpuščaji
občasni: koprivnica
redki: Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, angioedem, bulozne reakcije, npr. multiformni eritem, preobčutljivost za svetlobo

Bolezni sečil

občasni: spremenjene vrednosti testov delovanja ledvic (npr. zvečane vrednosti kreatinina ali sečnine)
redki: okvara ledvic (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: edem, tudi edem nog

c) Podatki o resnosti in/ali pogostosti pojavljanja posamičnih resnih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli meloksikam in druga potencialno mielotoksična zdravila, so se pojavili posamični primeri agranulocitoze (glejte poglavje 4.5).

d) Neželeni učinki, ki jih še niso povezali z jemanjem tega zdravila, vendar jih na splošno pripisujejo drugim zdravilom iz te skupine. V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčni odpovedi.

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) (glejte poglavje 4.4).

Organska poškodba ledvic se lahko kaže v akutni ledvični okvari: poročali so o posameznih primerih intersticijskega nefritisa, akutne tubulne nekroze, nefrotskega sindroma in papilarne nekroze (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri akutnem prevelikem odmerjanju NSAIDs se pojavijo naslednji simptomi, ki ob podpornem zdravljenju izginejo: apatija, zaspanost, navzeja, bruhanje in bolečine v epigastriju. Pojavijo se lahko tudi krvavitve iz prebavil. Hude zastrupitve povzročijo hipertenzijo, akutno ledvično okvaro, motnje pri delovanju jeter, motnje dihanja, komo, krče, kardiovaskularni kolaps in zastoj srca. Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah, ki so lahko posledica terapevtskih ali prevelikih odmerkov NSAIDs. Bolnikom, ki so zaužili prevelike odmerke NSAIDs, je treba zagotoviti simptomatsko in podporno zdravljenje. V klinični raziskavi so ugotovili, da holestiramin (4 g trikrat na dan) pospeši izločanje meloksikama.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Meloksikam je nesteroidno protivnetno in protirevmatsko zdravilo (NSAID) iz skupine oksikamov s protivnetnim, protibolečinskim in protivročinskim delovanjem.

Protivnetne lastnosti so dokazali na klasičnih modelih vnetja. Tako kot pri drugih NSAIDs natančen mehanizem delovanja ni znan. Mehanizem delovanja, ki je skupen vsem NSAIDs, tudi meloksikamu, pa je znan: zaviranje sinteze prostaglandinov, ki so posredniki vnetja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Meloksikam se iz prebavil dobro absorbira. Posledica tega je velika absolutna biološka uporabnost (89-odstotna) po peroralnem odmerku (kapsuli). Ugotovili so, da so tablete, peroralna suspenzija in kapsule bioekvivalentne.

Največja plazemska koncentracija je bila po zaužitju enkratnega odmerka peroralne suspenzije dosežena po 2 urah in po 5-6 urah po zaužitju trde farmacevtske oblike (kapsule ali tablete). Po večkratnem odmerjanju je bilo stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavljeno v 3 do 5 dneh. Po zaužitju enkratnih odmerkov 7,5 mg ali 15 mg se plazemske koncentracije sorazmerno malo spreminjajo in znašajo 0,4 do 1,0 µg/ml ali 0,8 do 2,0 µg/ml (v ravnovesju C_{min} in C_{max}). Koncentracija meloksikama v ravnovesju pri jemanju tablet, kapsul ali peroralne suspenzije je največja čez 5 do 6 ur. Po enoletnem zdravljenju so bile plazemske koncentracije učinkovine podobne tistim v ravnovesju. Hrana ne vpliva na absorpcijo meloksikama.

Porazdelitev

Meloksikam se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, zlasti na albumin (99 %). Prehaja v sinovijsko tekočino in doseže približno polovico plazemske koncentracije. Porazdelitveni volumen je povprečno 11 litrov. Vrednosti pri posameznikih odstopajo za 30 do 40 %.

Presnova

Meloksikam se v glavnem presnavlja v jetrih. V seču so odkrili štiri farmakološko neaktivne presnovke. Glavni presnovek, 5'-karboksimeleksikam (60 % odmerka), nastane z oksidacijo vmesnega presnovka 5'-hidroksimetilmeloksikama, ki se prav tako v majhni meri izloča s sečem (9 % odmerka). Raziskave *in vitro* kažejo, da je za presnovo pomemben izoencim CYP 2C9, do določene mere pa tudi izoencim CYP 3A4. Druga dva presnovka, ki predstavljata 16 % in 4 % odmerka, se verjetno presnovita z aktivnostjo peroksidaze.

Izločanje

Meloksikam se izloča v enaki količini s sečem in blatom, v glavnem v obliki presnovkov. Manj kot 5 % se ga izloči v nespremenjeni obliki z blatom in le v sledovih s sečem. Povprečna razpolovna doba izločanja je približno 20 ur. Plazemski očistek je povprečno 8 ml/min.

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnih ali intramuskularnih odmerkih od 7,5 mg do 15 mg je farmakokinetika meloksikama linearna.

Posebne skupine

Okvara jeter/ledvic:

Okvara jeter ali blaga do zmerna okvara ledvic ne vplivata bistveno na farmakokinetiko meloksikama. V končni fazi okvare ledvic se zaradi zvečanega porazdelitvenega volumna lahko zveča koncentracija meloksikama, zato se odmerka 7,5 mg ne sme preseči (glejte poglavje 4.2).

Starostniki:

Pri starostnikih sta povprečen plazemski očistek in stanje ravnovesja nekoliko manjša kot pri mlajših ljudeh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih raziskavah so ugotovili, da je toksikologija meloksikama enaka kot toksikologija pri drugih NSAIDs. Večkratni veliki odmerki pri dveh živalskih vrstah so povzročili nastanek razjed in erozij v prebavilih in ledvično papilarno nekrozo.

V raziskavah o plodnosti podgan po peroralni uporabi zdravila so ugotovili zmanjšano število ovulacij in implantacij ter toksičen učinek na zarodek (zvečanje resorpcij) pri odmerkih 1 mg/kg in več, ki so bili toksični za mater.

Odmerki (v mg/kg, za človeka s telesno maso 75 kg) so bili 10- do 5-krat večji od kliničnih (7,5 do 15 mg). Opazili so tudi toksičen učinek na plod, ki je značilen za vse zaviralce prostaglandinov v zadnjem obdobju brejosti. Tako v raziskavah *in vitro* kot *in vivo* niso ugotovili mutagenega učinka. Pri odmerkih, veliko večjih od kliničnih, pri podganah in miših niso ugotovili nevarnosti karcinogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVdC/aluminijev pretisni omot

7,5-miligramske tablete: škatle s 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100 ali 500 tabletami.

15-miligramske tablete: škatle z 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100 ali 500 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Ltd.
Unit 2, Eastman Way
Stevenage
Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Meloksikam Arrow 7,5 mg tablete
Škatla z 20 tabletami: 5363-I-1488/10

Meloksikam Arrow 15 mg tablete
Škatla z 20 tabletami: 5363-I-1489/10

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19. 6. 2007/2. 7. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 7. 2010