

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Melox Fort, 15 mg, tablete

INN: meloksikam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 15 mg meloksikama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 54,35 mg laktoze, bezvodne.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete svetložute boje, sa utisnutom unakrsnom podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Kratkotrajna simptomatska terapija egzacerbacije osteoartroze.
- Dugotrajna simptomatska terapija reumatoidnog artritisa ili ankilozirajućeg spondilitisa.
- Lek Melox Fort je indikovano za primenu kod odraslih i dece starije od 16 godina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukupna dnevna količina treba da se uzme kao pojedinačna doza.

Neželjena dejstva mogu da se svedu na najmanju moguću meru ako se koristi najmanja efektivna doza za kontrolu simptoma tokom najkraćeg neophodnog perioda (videti odeljak 4.4). Potrebe pacijenta za ublažavanjem simptoma i odgovor na terapiju treba periodično evaluirati, naročito kod pacijenata sa, osteoartritisom.

- Egzacerbacije osteoartroze: 7,5 mg/dan.

Ako je neophodno, u slučaju izostanka poboljšanja, doza može da se poveća na 15 mg/dan.

- Reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis: 15 mg/dan (videti i odeljak „Posebne populacije“ u nastavku).

U skladu sa terapijskim odgovorom, doza može da se smanji na 7,5 mg/dan.

NE SME SE PREKORAČITI DOZA OD 15 mg/DAN.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (videti odeljak 5.2)

Preporučena doza za dugotrajnu terapiju reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa kod starijih pacijenata je 7,5 mg dnevno (videti odeljak 4.2 „Pacijenti sa povećanim rizikom od neželjenih reakcija“ i odeljak 4.4).

Pacijenti sa povećanim rizikom od neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4):

Kod pacijenata sa povećanim rizikom od neželjenih reakcija, na primer sa istorijom gastrointestinalnih patologija ili faktora rizika za kardiovaskularne patologije, lečenje treba započeti sa dozom od 7,5 mg dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 5.2):

Ovaj lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije koji su na hemodijalizi, doza ne bi trebalo da prelazi 7,5 mg/dan.

Nije potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (tj. pacijentima sa klirensom kreatinina većim od 25 mL/min).

Oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 5.2):

Nije neophodno smanjivanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre pogledati odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija:

Lek Melox Fort je kontraindikovano kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina (videti odeljak 4.3).

Način primene

Oralna upotreba.

Ukupna dnevna količina leka treba da se uzme kao pojedinačna doza, sa vodom ili drugom tečnošću, tokom obroka.

Za primenu doze od 7,5 mg dostupan je i lek Melox.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lek je kontraindikovano u sledećim situacijama:

- preosetljivost na meloksikam ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (navedene u odeljku 6.1),
- treće tromesečje trudnoće (videti odeljak 4.6),
- deca i adolescenti mlađi od 16 godina,
- preosetljivost na lekove sa sličnim dejstvom, npr. lekovi iz grupe NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lekovi), kao što je acetilsalicilna kiselina (aspirin). Meloksikam se ne sme davati pacijentima kod kojih su se javili znakovi astme, nazalni polipi, angioneurotski edem ili urtikarija nakon primene acetilsalicilne kiseline (aspirin) ili drugih lekova iz grupe NSAIL,
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u anamnezi, povezane sa ranijom terapijom lekovima iz grupe NSAIL,
- aktivni ili rekurentni peptički ulkus/hemoragija u anamnezi (dve ili više odvojenih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja),
- teško oštećenje funkcije jetre,
- teška insuficijencija bubrega, kada pacijenti nisu na dijalizi,
- gastrointestinalno krvarenje, cerebrovaskularno krvarenje u anamnezi ili drugi poremećaji krvarenja,
- teška insuficijencija srca.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjena dejstva mogu da se svedu na najmanju moguću meru ako se koristi najmanja efektivna doza tokom najkraćeg neophodnog vremena da bi se postigla kontrola simptoma (videti odeljak 4.2, kao i rizike za gastrointestinalni trakt i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Preporučena maksimalna dnevna doza ne sme da se prekorači u slučaju nedovoljnog terapijskog odgovora, niti se terapiji sme dodati dopunski lek iz grupe NSAIL zato što to može da poveća toksičnost, dok terapijske prednosti nisu dokazane. Treba izbegavati istovremenu upotrebu meloksikama sa drugim lekovima iz grupe NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Meloksikam nije pogodan za terapiju pacijenata kojima je potrebno ublažavanje akutnih bolova.

Ako ne dođe do poboljšanja nakon nekoliko dana, treba ponovo proceniti kliničku korist ove terapije.

Neophodno je pažljivo utvrditi postojanje ezofagitisa, gastritisa i/ili peptičkog ulkusa u anamnezi, da bi se osiguralo njihovo potpuno izlečenje pre otpočinjanja terapije meloksikamom. Potrebno je rutinski pratiti mogućnost recidiva kod pacijenata lečenih meloksikamom, a koji imaju ovu vrstu problema u anamnezi.

Gastrointestinalna dejstva

Kod svih lekova iz grupe NSAIL, zabeležena su gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom, u bilo kom trenutku tokom terapije, sa upozoravajućim simptomima ili sa ozbiljnim gastrointestinalnim (GI) događajima u anamnezi ili bez njih.

Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa povećavanjem doze lekova iz grupe NSAIL kod pacijenta sa ulkusom u anamnezi, naročito ako je bilo komplikacija sa krvarenjem ili perforacijom (videti odeljak 4.3) i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa najmanjom mogućom dozom. Takođe, kod ovih pacijenata treba razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim lekovima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonске pumpe), kao i kod pacijenata kod kojih je neophodna istovremena primena malih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji mogu da povećaju gastrointestinalne rizike (videti odeljak u nastavku i odeljak 4.5).

Pacijenti sa istorijom GI bolesti, posebno ako su stariji, treba da prijave bilo koje neuobičajene abdominalne simptome (naročito GI krvarenje), naročito u početnim fazama lečenja.

Kod pacijenata koji istovremeno dobijaju druge lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su heparin u formi kurativne terapije ili kada se daje gerijatrijskim pacijentima, antikoagulansi kao što je varfarin, drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili acetilsalicilna kiselina koja se daje u dozi ≥ 500 mg kao pojedinačna doza ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna doza, kombinacija sa meloksikamom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Ako se kod pacijenata koji primaju meloksikam pojavi GI krvarenje ili ulceracija, odmah treba prekinuti terapiju.

Lekove iz grupe NSAIL treba oprezno davati pacijentima sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) zato što se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Neophodno je odgovarajuće praćenje i savetovanje pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi zato što su zabeleženi slučajevi zadržavanja tečnosti i pojave edema, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Preporučuje se kliničko praćenje krvnog pritiska kod pacijenata sa rizikom – pre početka terapije i naročito tokom uvođenja terapije meloksikamom.

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih lekova iz grupe NSAIL, uključujući i meloksikam (naročito pri visokim dozama i kod dugotrajne terapije) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se ovakav rizik isključio za meloksikam.

Pacijente kod kojih nije postignuta kontrola hipertenzije, one sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, ustanovljenom ishemijskom bolešću srca, perifernim arterijskim oboljenjima i/ili cerebrovaskularnim oboljenjima (uključujući prolazni ishemijski događaj), treba lečiti meloksikamom samo posle pažljivog razmatranja. Slično ovome, treba obratiti pažnju pre nego što se otpočne dugotrajna terapija kod pacijenta sa visokim faktorima rizika od kardiovaskularnih oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Reakcije na koži

Životno ugrožavajuće reakcije na koži kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i *Lyell*-ov sindrom su bile prijavljene tokom terapije meloksikamom. Pacijenti treba da budu upozoreni na znake i simptome kožnih reakcija i treba ih pažljivo pratiti. Rizik od pojave *Stevens-Johnson*-ovog sindroma ili *Lyell*-ovog sindroma je veći u prvim nedeljama terapije. Ukoliko se pojave simptomi ili znaci *Stevens-Johnson*-ovog sindroma ili *Lyell*-ovog sindroma (kao što je progresivan osip na koži često sa plikovima ili mukoznim lezijama) terapiju meloksikamom treba obustaviti. Najbolji rezultati u savladavanju ovih kožnih reakcija se postižu ranom dijagnozom i trenutnom obustavom terapije bilo kog suspektnog leka. Rana obustava leka dovodi do bolje prognoze. Ukoliko je kod pacijenta došlo do razvoja neke od ovih kožnih reakcija prilikom upotrebe meloksikama, meloksikam se ne sme ponovo davati pacijentu.

Slučajevi fiksirane erupcije zbog leka (engl. *Fixed drug eruption*, FDE) su prijavljeni prilikom primene meloksikama. Meloksikam ne treba davati pacijentima koji su već doživeli fiksiranu erupciju izazvanu lekom meloksikam. Potencijalno može da se javi unakrsna reakcija sa drugim oksikamima.

Parametri funkcije jetre i bubrega

Kao i kod većine lekova iz grupe NSAIL, zabeležena su povremena povećanja vrednosti transaminaza u serumu, povećanja bilirubina u serumu ili drugih parametara funkcije jetre, kao i povećanja kreatinina i mokraćne kiseline u serumu, kao i drugi poremećaji laboratorijskih testova. U većini slučajeva poremećaji su bili prolazni i blagi. Ako se pokaže da je bilo koji od ovih poremećaja značajan ili dugotrajan, treba prekinuti primenu meloksikama i sprovesti odgovarajuća ispitivanja.

Funkcionalna insuficijencija bubrega

Lekovi iz grupe NSAIL, inhibirajući vazodilatatorno dejstvo renalnih prostaglandina, mogu da indukuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Ovo neželjeno dejstvo je zavisno od doze. Na početku terapije ili posle povećavanja doze, preporučuje se pažljivo praćenje diureze i funkcije bubrega kod pacijenata sa sledećim faktorima rizika:

- starije osobe,
- istovremena primena lekova kao što su ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina-II, sartani, diuretici (videti odeljak 4.5),
- hipovolemija (iz bilo kog razloga),
- kongestivna insuficijencija srca,
- insuficijencija bubrega,
- nefrotski sindrom,
- lupusna nefropatija,
- teška disfunkcija jetre (albumin u serumu <25 g/L ili Child-Pugh skor ≥10).

U retkim slučajevima lekovi iz grupe NSAIL mogu da izazovu intersticijalni nefritis, glomerulonefritis, renalnu medularnu nekrozu ili nefrotski sindrom.

Doza meloksikama kod pacijenata sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega na hemodijalizi ne sme da bude veća od 7,5 mg. Nije potrebno smanjivanje doze kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (tj. kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 25 mL/min).

Zadržavanje natrijuma, kalijuma i vode

Sa lekovima iz grupe NSAIL može se javiti indukovanje retencije natrijuma, kalijuma i vode i interferencija diuretika sa natriuretskim dejstvom. Osim toga, može se javiti smanjenje antihipertenzivnog dejstva antihipertenzivnih lekova (videti odeljak 4.5). Prema tome, kao rezultat ovoga, može se očekivati pojava ili pogoršanje edema, insuficijencije srca ili hipertenzije kod osetljivih pacijenata. Zbog toga je neophodno kliničko praćenje pacijenta sa rizikom (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Hiperkalemija

Hiperkalemija može biti izraženija kod pacijenata sa dijabetesom ili pri istovremenoj terapiji lekom za koji se zna da povećava koncentraciju kalijuma (videti odeljak 4.5). U tim slučajevima treba redovno pratiti koncentraciju kalijuma.

Kombinacija sa pemetreksedom

Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom koji primaju pemetreksed, terapiju meloksikamom treba prekinuti najmanje pet dana pre, na dan i najmanje dva dana posle primene pemetrekseda (videti odeljak 4.5).

Ostala upozorenja i mere opreza

Neželjene reakcije obično slabije podnose starije osobe, osetljivi ili oslabljeni pacijenti kojima je zbog toga neophodan pažljiviji nadzor. Kao i sa drugim lekovima iz grupe NSAIL, neophodan je poseban oprez kod starijih osoba, kod kojih su često oslabljene funkcije bubrega, jetre i srca. Kod starijih osoba javlja se povećana učestalost neželjenih reakcija na lekove iz grupe NSAIL, naročito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

Meloksikam, kao i svi drugi lekovi iz grupe NSAIL, može da prikrije simptome postojećeg infektivnog oboljenja.

Upotreba meloksikama može da ugrozi fertilitet kod žena, pa se stoga njegova upotreba ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili koje se podvrgavaju ispitivanjima za utvrđivanje uzroka neplodnosti, treba razmotriti prekid terapije meloksikamom (videti odeljak 4.6).

Lek Melox Fort sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. u suštini je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rizici povezani sa hiperkalemijom

Pojedini lekovi ili terapijske grupe lekova mogu da dovedu do hiperkalemije: soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, inhibitori angiotenzinkonvertujućeg enzima (ACE inhibitori), antagonisti angiotenzin-II receptora, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, heparin (male molekulske mase ili nefrakcionisani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim.

Nastanak hiperkalemije može zavistiti od toga da li postoje i neki drugi dodatni faktori rizika.

Ovaj rizik se povećava kada se gore pomenuti lekovi koriste istovremeno sa meloksikamom.

Farmakodinamske interakcije:

Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i acetilsalicilna kiselina:

Ne preporučuje se kombinacija sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući acetilsalicilnu kiselinu koja se daje u dozama ≥ 500 mg kao pojedinačna doza ili ≥ 3 g kao ukupna dnevna doza (videti odeljak 4.4).

Kortikosteroidi (npr. glukokortikoidi):

Istovremena primena sa kortikosteroidima zahteva oprez zbog povećanog rizika od ulceracija ili gastrointestinalnog krvarenja.

Antikoagulansi ili heparin:

Postoji značajno povećan rizik od krvarenja, putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluzokože. Lekovi iz grupe NSAIL mogu da pojačaju dejstva antikoagulanasa kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). Ne preporučuje se istovremena primena lekova iz grupe NSAIL i antikoagulanasa ili heparina primenjenog kod gerijatrijskih pacijenata ili u kurativnim dozama (videti odeljak 4.4).

U ostalim slučajevima (npr. preventivne doze) primene heparina, neophodan je oprez zbog povećanog rizika od krvarenja. Mora se pažljivo pratiti INR ako se ustanovi da je primena ove kombinacije neophodna.

Trombolitici i antitrobocitni lekovi:

Povećan je rizik od krvarenja usled inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluzokože.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI):

Povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina-II:

Lekovi iz grupe NSAIL mogu da umanje dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti) istovremena primena ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina-II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može da dovede do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu insuficijenciju bubrega, koja je obično reverzibilna. Zbog toga, ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje renalne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga (videti i odeljak 4.4).

Drugi antihipertenzivni lekovi (npr. beta-blokatori):

Kao i kod ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II, može se javiti smanjenje antihipertenzivnog dejstva beta-blokatora (usled inhibicije prostaglandina sa vazodilatatornim dejstvom).

Inhibitori kalcineurina (npr. ciklosporin, takrolimus):

Nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina može biti pojačana lekovima iz grupe NSAIL putem dejstava posredovanih renalnim prostaglandinom. Tokom kombinovane terapije treba pratiti funkciju bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje renalne funkcije, naročito kod starijih osoba.

Deferasiroks

Istovremena primena meloksikama sa deferasiroksom može povećati rizik od gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Neophodan je oprez prilikom istovremene primene ovih lekova.

Farmakokinetičke interakcije: dejstvo meloksikama na farmakokinetiku drugih lekova

Litijum:

Zabeleženo je da lekovi iz grupe NSAIL povećavaju koncentraciju litijuma u krvi (usled smanjene renalne ekskrecije litijuma), koja može da dostigne toksične vrednosti. Ne preporučuje se istovremena primena litijuma i lekova iz grupe NSAIL (videti odeljak 4.4). Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, treba pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u plazmi tokom započinjanja, prilagođavanja i povlačenja terapije meloksikamom.

Metotreksat:

Lekovi iz grupe NSAIL mogu da umanje tubularnu sekreciju metotreksata, čime se povećava koncentracija metotreksata u plazmi. Stoga se ne preporučuje istovremena primena lekova iz grupe NSAIL kod pacijenata koji dobijaju visoke doze metotreksata (više od 15 mg nedeljno – videti odeljak 4.4).

Rizik od interakcija između lekova iz grupe NSAIL i metotreksata treba uzeti u obzir i kod pacijenta na malim dozama metotreksata, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko je istovremena terapija neophodna, treba pratiti broj krvnih ćelija i funkciju bubrega. Neophodan je oprez kada se i lekovi iz grupe NSAIL i metotreksat daju u razmaku manjem od 3 dana. U tom slučaju, koncentracija metotreksata može da se poveća i prouzrokuje povećanu toksičnost.

Iako na farmakokinetiku metotreksata (15 mg nedeljno) nije značajno uticala istovremena primena meloksikama, treba imati u vidu da hematološka toksičnost metotreksata može biti pojačana terapijom lekovima iz grupe NSAIL (videti iznad) (videti takođe odeljak 4.8).

Pemetreksed

Prilikom istovremene primene meloksikama sa pemetreksedom, kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 do 79 mL/min), terapiju meloksikamom treba prekinuti najmanje pet dana pre, na dan i najmanje dva dana posle primene pemetrekseda. Ukoliko je kombinacija meloksikama i pemetrekseda neophodna, pacijente treba pažljivo pratiti, što se posebno odnosi na mijelosupresiju i gastrointestinalne neželjene reakcije. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 45 mL/min) istovremena primena meloksikama sa pemetreksedom se ne preporučuje.

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 80 mL/min), doze od 15 mg meloksikama mogu da smanje eliminaciju pemetrekseda i posledično povećaju pojavu neželjenih događaja pemetrekseda. Zbog toga je neophodan oprez pri istovremenoj primeni 15 mg meloksikama sa pemetreksedom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 80 mL/min).

Farmakokinetičke interakcije: dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku meloksikama

Holestiramin:

Holestiramin ubrzava eliminaciju meloksikama prekidanjem enterohepatičke cirkulacije, tako da se klirens meloksikama povećava za 50%, a poluvreme eliminacije smanjuje na 13 ± 3 sati. Ova interakcija ima klinički značaj.

Farmakokinetičke interakcije: dejstvo kombinacije meloksikama i drugih lekova na farmakokinetiku

Oralni antidijabetici (sulfoniluree, nateglinid)

Meloksikam se gotovo u potpunosti izlučuje metabolizmom jetre, od čega se oko dve trećine metaboliše enzimom citohrom (CYP) P450 (glavni put CYP2C9 i sporedni put CYP3A4), trećina drugim putevima kao što je oksidacija peroksidaze. Potencijal za farmakokinetičku interakciju treba uzeti u obzir kada se meloksikam i lekovi za koje se zna da inhibiraju ili da se metabolišu putem CYP2C9 i / ili CYP3A4 primenjuju istovremeno. Interakcije putem CYP2C9 mogu se očekivati u kombinaciji sa lekovima kao što su oralni antidijabetici (sulfoniluree, nateglinid), što može dovesti do povećane koncentracije ovih lekova u plazmi kao i meloksikama. Pacijenti koji uzimaju meloksikam sa derivatima sulfoniluree ili nateglinidom treba pažljivo pratiti zbog hipoglikemije.

Nisu otkrivene klinički značajne farmakokinetičke lek-lek interakcije kada je u pitanju istovremena primena antacida, cimetidina i digoksina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedene samo na odraslim pacijentima .

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može da ima neželjena dejstva na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških istraživanja ukazuju na to da je povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa manje od 1%, na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka pre i nakon implantacije i do embriofetalne smrtnosti. Osim toga, bila je zabeležena povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom organogenetskog perioda.

Od 20. nedelje trudnoće i kasnije, primena meloksikama može uzrokovati oligohidramnion usled oštećenja funkcije bubrega ploda. To se može dogoditi ubrzo nakon početka terapije i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Osim toga, prijavljena su suženja *ductus arteriosus*-a nakon primene u drugom trimestru, od kojih se većina povukla nakon prestanka terapije. Zbog toga meloksikam ne treba primenjivati u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je krajnje neophodno. Ako se meloksikam primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, potrebno je primenjivati najmanju dozu tokom najkraćeg perioda neophodnog za terapiju. Prenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus*-a treba razmotriti nakon izloženosti meloksikamu tokom nekoliko dana počevši od 20. gestacijske nedelje i nadalje. Primena meloksikama mora se prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a.

Za vreme trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećim rizicima:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa preranim suženjem/zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaju funkcije bubrega (videti gore navedeno)

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu dovesti do:

- mogućem produžetku vremena krvarenja, antiagregacionom dejstvu koje može da se javi čak i sa veoma malim dozama,
- inhibicijom kontrakcije uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Dakle, meloksikam je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Iako ne postoje specifična iskustva sa primenom meloksikama u periodu dojenja, zna se da se lekovi iz grupe NSAID izlučuju u mleko majke. Meloksikam se izlučuje u mleko životinja. Zbog toga se ne preporučuje njegova primena kod žena koje doje.

Plodnost

Korišćenje meloksikama, kao i svih drugih lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, može da oslabi fertilitet kod žena, pa se njegova primena ne savetuje ženama koje planiraju trudnoću. Prema tome, treba razmotriti prekid terapije meloksikamom kod žena koje imaju problem da zatrudne ili koje se podvrgavaju ispitivanjima za utvrđivanje uzroka neplodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje posebna istraživanja o uticajima na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu farmakodinamskog profila i zabeleženih neželjenih reakcija na lek, meloksikam verovatno neće imati nikakav uticaj na ove sposobnosti ili će njegov uticaj biti zanemarljiv. Ipak, kada se jave poremećaji vida uključujući zamućen vid, vrtoglavicu, pospanost, vertigo ili drugi uticaji na centralni nervni sistem, savetuje se uzdržavanje od upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Opšte karakteristike

Klinička istraživanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih lekova iz grupe NSAID (naročito pri velikim dozama i tokom dugotrajne terapije) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara – videti odeljak 4.4).

Zabeleženi su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija povezane sa terapijom lekovima iz grupe NSAID.

Najčešće zabeleženi neželjeni događaji su po prirodi gastrointestinalni. Mogu da se jave peptički ulkus, perforacija ili GI krvarenje, nekada sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih osoba (videti odeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadimanje, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4) su bili zabeleženi nakon primene NSAID. Ređe je bio zabeležen gastritis.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži: *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i *Lyell-ov* sindrom su bile prijavljene (videti odeljak 4.4).

Učestalost neželjenih reakcija koja je data u daljem tekstu je zasnovana na zabeleženim neželjenim događajima u 27 kliničkih ispitivanja sa trajanjem terapije od najmanje 14 dana. Ove informacije su zasnovane na kliničkim ispitivanjima u kojima je učestvovalo 15197 pacijenata koji su uzimali oralnim putem dnevne doze od 7,5 mg ili 15 mg meloksikama u obliku tableta ili kapsula tokom perioda do godinu dana.

Uključene su i neželjene reakcije na meloksikam koje su otkrivene kao rezultat prikupljenih izveštaja o primeni leka nakon pojave proizvoda na tržištu.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti pomoću sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

b) Neželjene reakcije

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno: anemija.

Retko: poremećaj broja krvnih ćelija (uključujući diferencijalni broj leukocita), leukopenija, trombocitopenija.

Zabeleženi su i veoma retki slučajevi agranulocitoze (videti odeljak c).

Poremećaji imunskog sistema

Povremeno: alergijske reakcije, osim anafilaktičnih ili anafilaktoidnih reakcija.

Nepoznata učestalost: anafilaktične reakcije, anafilaktoidne reakcije.

Psihijatrijski poremećaji

Retko: izmenjeno raspoloženje, noćne more.

Nepoznata učestalost: stanje konfuzije, dezorijentisanost.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja.

Povremeno: vrtoglavica, pospanost.

Poremećaji oka

Retko: poremećaji vida, uključujući zamućeni vid, konjunktivitis.

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: vertigo.

Retko: tinitus.

Kardiološki poremećaji

Retko: palpitacije.

Zabeležena je srčana insuficijencija povezana sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: povećan krvni pritisak (videti odeljak 4.4), naleti crvenila.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko: astma kod pojedinaca alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili druge lekove iz grupe NSAIL.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: dispepsija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, konstipacija, nadimanje, dijareja.

Povremeno: okultna ili makroskopska gastrointestinalna hemoragija, stomatitis, gastritis, podrigivanje.

Retko: kolitis, gastroduodenalni ulkus, ezofagitis.

Veoma retko: gastrointestinalna perforacija.

Nepoznata učestalost: pankreatitis

Gastrointestinalna hemoragija, ulceracija ili perforacija mogu ponekad da budu ozbiljne i potencijalno sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih osoba (videti odeljak 4.4).

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: poremećaj rada jetre (npr. povećane vrednosti transaminaza ili bilirubina),

Veoma retko: hepatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: angioedem, pruritus, osip,

Retko: *Stevens-Johnson*-ov sindrom, *Lyell*-ov sindrom, urtikarija,

Veoma retko: bulozni dermatitis, multififormni eritem,

Nepoznata učestalost: reakcije fotosenzitivnosti, fiksirana erupcija izazvana lekom (videti odeljak 4.4).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: zadržavanje natrijuma i vode, hiperkalemija (videti odeljke 4.4. i 4.5), poremećaj rezultata testova funkcije bubrega (povećan kreatinin i/ili urea u serumu).

Veoma retko: akutna insuficijencija bubrega, pre svega kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: neplodnost kod žena; kašnjenje ovulacije

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka

Povremeno: edem, uključujući edem donjih ekstremiteta.

c) Informacije koje se odnose na pojedine ozbiljne neželjene reakcije i/ili neželjene reakcije koje se često javljaju

Zabeleženi su veoma retki slučajevi agranulocitoze kod pacijenata lečenih meloksikamom i drugim potencijalno mijelotoksičnim lekovima (videti odeljak 4.5).

d) Neželjene reakcije koje još uvek nisu zabeležene sa meloksikamom, ali za koje je opšteprihvaćeno da se mogu pripisati lekovima iz ove grupe

Oštećenje funkcije bubrega koje može da dovede do akutne insuficijencije bubrega: zabeleženi su veoma retki slučajevi intersticijalnog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotskog sindroma i papilarne nekroze (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi nakon akutnog predoziranja lekovima iz grupe NSAIL su obično ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i bol u epigastrijumu i obično su reverzibilni uz primenu suportivnih mera. Može se javiti gastrointestinalno krvarenje. Ozbiljno trovanje može dovesti do hipertenzije, akutne insuficijencije bubrega, disfunkcije jetre, respiratorne depresije, kome, konvulzija, kardiovaskularnog kolapsa i zastoja srca. Anafilaktoidne reakcije su zabeležene sa terapijskim unosom lekova iz grupe NSAIL, a mogu da se jave i posle predoziranja.

Terapija

Nakon predoziranja lekovima iz grupe NSAIL pacijentima treba pružiti simptomatsku i suportivnu negu. U kliničkom istraživanju je dokazano ubrzano uklanjanje meloksikama primenom oralne doze od 4 g holestiramina tri puta dnevno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; Oksikami

ATC šifra: M01AC06

Meloksikam je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) iz grupe oksikama, sa antiinflamatornim, analgetskim i antipiretičkim dejstvom.

Antiinflamatorna aktivnost meloksikama dokazana je na klasičnim modelima zapaljenja. Kao i kod drugih lekova NSAIL grupe, njegov tačan mehanizam delovanja ostaje nepoznat. Međutim, postoji najmanje jedan zajednički način delovanja koji imaju svi NSAIL lekovi (uključujući meloksikam): inhibicija biosinteze prostaglandina, poznatih posrednika zapaljenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Meloksikam se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, što se odražava njegovom visokom apsolutnom bioraspoloživosti od 90% nakon oralne primene (kapsule). Dokazano je da su tablete, oralni rastvor i kapsule bioekvivalenti.

Nakon primene pojedinačne doze meloksikama, prosečna maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže u roku od 2 sata za rastvor i u roku od 5-6 sati za čvrste farmaceutske oblike za oralnu upotrebu (kapsule i tablete).

Kod višestrukog doziranja, ravnotežno stanje se dostiže u roku od 3 do 5 dana. Režim doziranja jednom dnevno dovodi do koncentracija leka u plazmi sa relativno malim fluktuacijama maksimalne-minimalne vrednosti (engl. *peak-trough fluctuation*) u opsegu od 0,4 - 1,0 mikrograma/mL za doze od 7,5 mg i 0,8 - 2,0 mikrograma/mL za doze od 15 mg (C_{min} i C_{max} u ravnotežnom stanju, tim redosledom). Prosečne maksimalne koncentracije meloksikama u plazmi, u ravnotežnom stanju, dostižu se u roku od pet do šest sati za tablete, kapsule i oralnu suspenziju. Tokom kontinuiranog lečenja tokom perioda dužeg od godinu dana, koncentracije u plazmi su uporedive sa onima koje su primećene u stanju dinamičke ravnoteže na početku lečenja. Step en resorpcije meloksikama nakon oralne primene nije izmenjen istovremenim unosom hrane ili uzimanjem neorganskih antacida.

Distribucija

Meloksikam se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, uglavnom albumin (99%). Meloksikam prodire u sinovijalnu tečnost dajući koncentracije koje predstavljaju približno polovinu one koja se javlja u plazmi. Volumen distribucije je mali, prosečno 11 L nakon i.m. ili i.v. primene, i pokazuje individualne razlike u rasponu od 7 - 20%. Volumen distribucije nakon primene ponovljenih oralnih doza meloksikama (7,5 mg do 15 mg) je oko 16 L sa koeficijentom varijacije u opsegu od 11 do 32%.

Biotransformacija

Meloksikam podleže ekstenzivnoj hepatičnoj biotransformaciji. Identifikovana su četiri različita metabolita meloksikama u urinu i svi su farmakološki neaktivni. Glavni metabolit, 5'-karboksimeleloksikam (60% doze), nastaje oksidacijom intermedijernog metabolita 5'-hidroksimetilmeloksikama, koji se takođe izlučuje, ali u manjoj meri (9% doze). *In vitro* istraživanja ukazuju na to da CYP2C9 igra važnu ulogu u ovim metaboličkim putevima, sa manjim doprinosom izoenzima CYP3A4. Aktivnost peroksidaza kod pacijenata je verovatno odgovorna za stvaranje druga dva metabolita, koji učestvuju sa 16% i 4% vrednosti primenjene doze.

Eliminacija

Meloksikam se eliminiše pre svega u obliku metabolita i javlja se u istoj meri i u urinu i u fecesu. Manje od 5% dnevne doze se izlučuje u nepromenjenom obliku u fecesu, dok se osnovno jedinjenje samo u tragovima izlučuje u urinu. Prosečno poluvreme eliminacije varira između 13 i 25 sati nakon oralne, i.m. i i.v. primene. Ukupni klirens plazme iznosi oko 7 – 12 mL/min nakon pojedinačnih doza primenjenih oralno, intravenski ili rektalno.

Linearnost/nelinearnost

Meloksikam pokazuje linearnu farmakokinetiku u terapijskom opsegu doza od 7,5 mg do 15 mg nakon oralne ili intramuskularne primene.

Posebne populacije

Insuficijencija jetre/bubrega:

Ni insuficijencija jetre ni blaga do umerena insuficijencija bubrega nemaju značajan uticaj na farmakokinetiku meloksikama. Osobe sa umerenim oštećenjem bubrega imale su značajno veći ukupni klirens leka. Smanjeno vezivanje za proteine je zabeleženo kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije. U terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije povećanje volumena distribucije može da dovede do veće koncentracije slobodnog meloksikama, te se ne sme prekoračiti dnevna doza do 7,5 mg (videti odeljak 4.2 i 4.3).

Starije osobe:

Kod muškaraca starijeg životnog doba su zabeležene slične srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara u poređenju sa muškarcima mlađeg životnog doba. Kod pacijentkinja starijeg životnog doba zabeležene su veće vrednosti PIK i duže poluvreme eliminacije u odnosu na mlađe ispitanike oba pola. Prosečni klirens iz plazme u ravnotežnom stanju kod starijih ispitanika bio je nešto manji od onog koji je zabeležen kod mlađih ispitanika (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim istraživanjima ustanovljeno je da je toksikološki profil meloksikama identičan kao kod drugih lekova iz grupe NSAID: gastrointestinalni ulkusi i erozije, renalna papilarna nekroza pri velikim dozama tokom hronične primene kod dve vrste životinja.

Oralna reproduktivna istraživanja sa pacovima su pokazala smanjenje ovulacije i inhibiciju implantacije i embriotoksična dejstva (povećanje resorpcije) na nivou doze koja je toksična za majku – 1 mg/kg i veće. Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nisu ukazala na teratogenost oralnih doza do 4 mg/kg kod pacova i 80 mg/kg kod kunića.

Ove doze su bile 5 do 10 puta veće od onih koje su korišćene klinički (7,5 -15 mg), na osnovu doze izražene u mg/kg (za osobu od 75 kg). Zabeležena su i fetotoksična dejstva na kraju gestacije, zajednička za sve inhibitore sinteze prostaglandina. Pretkliničke studije pokazuju da se meloksikam može naći u mleku životinja koje doje. Nisu pronađeni dokazi o bilo kakvom mutagenom dejstvu, ni u *in vitro* ni u *in vivo* uslovima. Nije otkriven kancerogeni rizik kod pacova i miševa sa dozama koje su znatno veće od primenjivanih kliničkih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Krospovidon;
Povidon K30;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-citrat;
Laktoza, bezvodna;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je neprovidni PVC/PE/PVDC - aluminijumski blister sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan ili tri blistera (ukupno 10 ili 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS BEOGRAD (VRAČAR), Brane
Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Melox Fort, tablete, 10 x (15mg): 515-01-04198-22-001

Melox Fort, tablete, 30 x (15mg): 515-01-04199-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Melox Fort, tablete, 10 x (15mg):

Datum prve dozvole: 01.03.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2023.

Melox Fort, tablete, 30 x (15mg):

Datum prve dozvole: 24.08.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2023.