

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Melox**

7,5 mg

tableta

*meloksikam***Melox Fort**

15 mg

tableta

*meloksikam*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Melox 7,5 mg tablete - jedna tableta sadrži 7,5 mg meloksikama.

Melox Fort tablete - jedna tableta sadrži 15 mg meloksikama.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Melox tablete - okrugle tablete, svijetlo-žute boje sa diobenom crtom na jednoj strani.

Melox Fort tablete - okrugle tablete, svijetlo-žute tablete sa dvije ukrštene diobene crte na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- kratkotrajno simptomatsko liječenje egzacerbacija osteoartritis;
- dugotrajno simptomatsko liječenje reumatoidnog artritisa i ankiloznog spondilitisa;
- Melox tablete i Melox Fort tablete su indicirane kod odraslih i djece starije od 16 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ukupna dnevna količina primjenjuje se u obliku jednokratnog doziranja. Neželjeni efekti se mogu minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem mogućem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.). Periodično se ocjenjuje potreba pacijenta za simptomatskim liječenjem, te učinak liječenja, naročito kod pacijenata sa osteoartritisom.

- Egzacerbacije osteoartritis: 7,5 mg/dan.  
U slučaju potrebe, ako ne dođe do poboljšanja, doza se može povećati na 15 mg/dan.
- Reumatoidni artritis i ankilozantni spondilitis: 15 mg/dan.  
Također vidjeti dio "Posebne skupine pacijenata". Doza se može sniziti na 7,5 mg/dan u skladu sa terapijskim učinkom.

NE SMIJE SE PREKORAČITI DOZA OD 15 mg/dan.

##### Posebne populacije

###### Stariji pacijenti (vidjeti dio 5.2.)

Preporučena doza za dugotrajno liječenje reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa kod pacijenata starije životne dobi je 7,5 mg dnevno (također vidjeti dio 4.2 „Pacijenti s povećanim rizikom od neželjenih djelovanja“ i dio 4.4.).

###### Pacijenti s povećanim rizikom od neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.4)

Kod pacijenata s povećanim rizikom od neželjenih djelovanja, npr. prethodne gastrointestinalne bolesti ili s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, liječenje je potrebno započeti dozom od 7,5 mg dnevno.

###### Oštećenje bubrega (vidjeti dio 5.2.)

Ovaj lijek je kontraindiciran za pacijente s teškim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi (vidjeti dio 4.3.). Za pacijente koji su na dijalizi zbog teškog zatajenja bubrega, doza ne smije biti viša od 7,5 mg dnevno. Za pacijente sa blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (tj. pacijenti sa klirensom kreatinina višim od 25 ml/min), nije potrebno smanjenje doze meloksikama.

#### Oštećenje jetre (vidjeti dio 5.2.)

Za pacijente sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre nije potrebno smanjenje doze meloksikama (za pacijente sa teško oštećenom funkcijom jetre vidjeti dio 4.3.).

#### Pedijatrijska populacija

Melox i Melox Fort su kontraindicirani kod djece i adolescenata ispod 16 godina starosti (vidjeti dio 4.3.).

#### **Način primjene**

Za oralnu primjenu.

Tablete se uzimaju uz obrok s vodom ili nekom drugom tekućinom.

#### **4.3. Kontraindikacije**

##### **Ovaj lijek kontraindiciran je u sljedećim slučajevima:**

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.;
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6. "Plodnost, trudnoća i dojenje");
- djeca i adolescenti ispod 16 godina starosti;
- preosjetljivost na supstance sa sličnim mehanizmom djelovanja, npr. nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina (aspirin). Meloksikam se ne treba primjenjivati kod pacijenata sa znakovima razvoja astme, nosnih polipa, angioneurotskog edema ili urtikarije nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL-a;
- anamneza krvarenja ili perforacije u probavnom sistemu povezana sa terapijom NSAIL-a;
- aktivni ili anamnestički ponavljani gastrointestinalni ulkus/krvarenje (dvije ili više različitih epizoda ulceracija ili krvarenja);
- teško oštećena funkcija jetre;
- pacijenti sa teško oštećenom funkcijom bubrega koji nisu podvrgnuti dijalizi;
- krvarenje iz probavnog sistema, anamneza cerebrovaskularnog krvarenja ili drugi poremećaji krvarenja;
- teško zatajenje srca.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Neželjena djelovanja mogu se minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem mogućem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., te gastrointestinalni i kardiovaskularni rizici u nastavku teksta).

U slučaju nedostatnog terapijskog učinka, preporučena maksimalna dnevna doza se ne smije prekoračiti niti se terapiji smiju dodavati drugi NSAIL-i, jer to može povećati toksičnost dok terapijska prednost nije dokazana.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu meloksikama sa NSAIL-a, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze - 2 (COX-2).

Meloksikam nije prikladan za liječenje pacijenata kojima je potrebno akutno ublažavanje boli.

U slučaju izostanka poboljšanja nakon nekoliko dana, potrebno je ponovno ocijeniti kliničke pozitivne učinke liječenja. Potrebno je poznavati svaku anamnezu ezofagitisa, gastritisa i/ili gastrointestinalnog vrijeda da bi se osiguralo njihovo potpuno izlječenje prije početka liječenja meloksikamom. Pažnja se rutinski obraća na mogućnost recidiva kod pacijenata liječenih meloksikamom sa prethodnom anamnezom ovog tipa.

#### **Gastrointestinalni učinci**

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija, sa mogućnošću smrtnog ishoda su prijavljeni uz sve NSAIL-e, u svakom trenutku tokom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih anamnestičkih podataka teških gastrointestinalnih događaja.

Kod pacijenata sa anamnezom ulkusa, naročito sa razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.), te kod starijih pacijenata, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sistemu se povećava uz povišenje doze NSAIL-a. Takvi pacijenti bi trebali započeti terapiju najnižom mogućom dozom. Kod navedenih pacijenata, kao i kod pacijenata kojima je neophodno liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati rizik od neželjenih djelovanja u probavnom sistemu (vidjeti nastavak teksta i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Pacijenti sa anamnezom toksičnog učinka lijekova na probavni sistem, naročito stariji, moraju prijaviti svaki neuobičajeni abdominalni simptom (naročito gastrointestinalna krvarenja), naročito na početku liječenja.

Pacijentima koji uzimaju istovremeno lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što je liječenje heparinima u kurativnoj ili gerijatrijskoj primjeni, antikoagulansi kao što je varfarin, ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, ili acetilsalicilna kiselina koja se daje u dozama  $\geq 500$  mg kao jednokratni unos ili  $\geq 3$  g kao ukupna dnevna doza, ne preporučuje se kombinacija s meloksikamom (vidjeti dio 4.5.).

U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija kod pacijenata na meloksikamu, potrebno je prekinuti liječenje.

Potreban je oprez u primjeni NSAIL-a kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o bolestima probavnog sistema (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da može doći do egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8.).

#### **Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci**

Potrebni su odgovarajuće praćenje i savjet za pacijente sa anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca, s obzirom da su zadržavanje tekućine i edem prijavljeni u vezi sa terapijom NSAIL-ima.

Preporučuje se kliničko praćenje krvnog pritiska za pacijente pod rizikom prije početka terapije i naročito tokom početka terapije meloksikamom.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da primjena pojedinih NSAIL-ova, uključujući meloksikam (naročito pri visokim dozama i u dugotrajnoj primjeni) mogu biti povezani sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka za isključenje takvog rizika za meloksikam.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću, i/ili cerebrovaskularnom bolešću trebaju se liječiti meloksikamom isključivo nakon pažljivog razmatranja.

Slično razmatranje je potrebno i prije početka dugotrajnog liječenja pacijenata koji imaju rizične faktore za razvoj kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

#### **Reakcije na koži**

Zabilježene su vrlo ozbiljne, po život opasne kožne reakcije, Stevens-Johnson sindrom i epidermalna nekroliza pri primjeni meloksikama. Potrebno je upoznati pacijente sa simptomima i znakovima ovih stanja, te ih pažljivo pratiti. Najveći rizik od ovih reakcija je u prvim sedmicama terapije. Ukoliko se, tokom primjene meloksikama, pojave simptomi i znakovi ovih reakcija, kao što su progresivni osip po koži često sa plikovima ili mukoznim lezijama, potrebno je prekinuti primjenu meloksikama. Najbolji rezultati kada se govori o uspješnom rješavanju ovih reakcija postižu se ranom dijagnozom i prekidom primjene lijeka. Rani prekid terapije je povezan sa boljom prognozom. Ako je kod pacijenta došlo da razvoja Stevens-Johnson sindroma i epidermalne nekrolize, meloksikam se takvom pacijentu ne smije više nikad uključiti u terapiju.

#### **Parametri jetrene i bubrežne funkcije**

Poput većine ostalih NSAIL-a, prijavljen je povremen porast vrijednosti transaminaza i bilirubina u serumu ili porast vrijednosti ostalih parametara jetrene funkcije, kao i porast kreatinina u serumu i dušika ureje u krvi te poremećaji drugih laboratorijskih vrijednosti. Većina spomenutih poremećaja

uključuju blage i prolazne abnormalnosti. Ako su ti poremećaji značajni ili trajni, potrebno je prekinuti primjenu meloksikama te obaviti odgovarajuće pretrage.

### **Funkcionalno zatajenje bubrega**

NSAIL-i inhibiraju vazodilatacijski učinak bubrežnih prostaglandina, čime mogu dovesti do funkcionalnog zatajenja bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Navedeno neželjeno djelovanje je ovisno o dozi. Na početku liječenja ili nakon povišenja doze, preporučuje se pažljivo praćenje diureze i bubrežne funkcije kod pacijenata sa sljedećim faktorima rizika:

- starije osobe;
- istovremeno liječenje sa npr. ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina II, sartanima, diureticima (vidjeti dio 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija);
- hipovolemija (bez obzira na uzrok);
- kongestivno zatajenje srca;
- zatajenje bubrega;
- nefrotski sindrom;
- lupusna nefropatija;
- teško oštećena funkcija jetre (serumski albumin < 25 g/l ili *Child-Pugh* score  $\geq$  10).

U rijetkim slučajevima NSAIL-i mogu izazvati intersticijski nefritis, glomerulonefritis, renalnu medularnu nekrozu ili nefrotski sindrom.

Doza meloksikama za pacijente sa krajnjim stadijem zatajenja bubrega na hemodijalizi ne smije biti viša od 7,5 mg. Nije potrebno smanjenje doze za pacijente sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (tj. za pacijente sa klirensom kreatinina većim od 25 ml/min).

### **Zadržavanje natrija, kalija i vode**

Može doći do indukcije zadržavanja natrija, kalija i vode te interferencije sa natriuretskim učincima diuretika uz primjenu NSAIL-a. Nadalje, može se pojaviti smanjenje antihipertenzivnog učinka antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Kao rezultat može doći do precipitacije ili egzacerbacije edema, zatajenja srca ili hipertenzije kod osjetljivih pacijenata. Stoga je potrebno kliničko praćenje pacijenata pod rizikom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

### **Hiperkalemija**

Hiperkalemija može biti izraženija kod dijabetesa ili kod istovremene primjene lijekova koji pojačavaju hiperkalemiju (vidjeti dio 4.5.). U takvim slučajevima potrebno je redovno praćenje vrijednosti kalija.

### **Kombinacija sa pemetreksedom**

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom, a koji primaju pemetreksed, primjena meloksikama se mora prekinuti barem 5 dana prije, na dan uvođenja pemetrekseda u terapiju ili 2 dana nakon početka primjene pemetrekseda (vidjeti dio 4.5.).

### **Ostala upozorenja i mjere opreza**

Neželjena djelovanja često lošije podnose starije, fragilne ili oslabljene osobe, koje stoga zahtijevaju pažljivo praćenje. Kao i u primjeni drugih NSAIL-a, potrebna je naročita pažnja kod starijih, koji često imaju oštećenu funkciju bubrega, jetre i srca.

Starije osobe imaju povećanu učestalost neželjenih djelovanja NSAIL-a, naročito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu imati fatalan ishod (vidjeti dio 4.2.).

Meloksikam, poput ostalih NSAIL-a, može prikriti simptome osnovne infektivne bolesti.

Primjena meloksikama može uticati na plodnost, te se ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje su u postupku zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene meloksikama (vidjeti dio 4.6.).

### **Laktoza**

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Rizici povezani sa hiperkalemijom**

Određeni lijekovi i skupine lijekova mogu uzrokovati hiperkalemiju: soli kalija, kalij štedeći diuretici, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAIL-i, (niskomolekularni ili nefrakcionisani) heparini, ciklosporin, takrolimus i trimetoprim.

Pojava hiperkalemije može zavisiti od toga da li postoje faktori koji su povezani sa hiperkalemijom. Rizik je povećan kada se gore nabrojani proizvodi primjenjuju sa meloksikamom.

##### **Farmakodinamičke interakcije**

###### Ostali NSAIL-i i acetilsalicilna kiselina

Kombinacija meloksikama sa drugim NSAIL-ma, uključujući acetilsalicilnu kiselinu primijenjenu u pojedinačnoj dozi  $\geq 500$  mg ili u ukupnoj dnevnoj dozi  $\geq 3$  g se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

###### Kortikosteroidi (npr. glukokortikoidi)

Istovremena primjena sa kortikosteroidima zahtijeva oprez zbog povećanog rizika od ulceracije ili krvarenja u probavnom sistemu.

###### Antikoagulans ili heparin

Značajno povećani rizik od krvarenja putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice.

NSAIL-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). Ne preporučuje se istovremena primjena NSAIL-a i antikoagulansa ili heparina u gerijatrijskoj primjeni ili kurativnoj dozi (vidjeti dio 4.4.). U ostalim slučajevima (npr. preventivne doze) primjene heparina potreban je oprez zbog povećanog rizika od krvarenja. Ako nije moguće izbjeći navedenu kombinaciju lijekova, potrebno je pažljivo praćenje INR.

###### Trombolitici i antitrombotici

Povećani rizik od krvarenja putem inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice.

###### Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

###### Diuretici, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

NSAIL-i mogu smanjiti učinak diuretika i ostalih antihipertenzivnih lijekova. Kod pojedinih pacijenata sa kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani ili stariji pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega), istovremena primjena ACE-inhibitora ili antagonista angiotenzina II te lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, koje je većinom reverzibilno. Stoga je potreban oprez u primjeni ove kombinacije, naročito kod starijih pacijenata. Pacijenti trebaju biti dovoljno hidrirani, te se preporučuje praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja konkomitantne terapije i periodično tokom terapije. (vidjeti također dio 4.4.).

###### Ostali antihipertenzivni lijekovi (uključujući beta-blokatore)

Može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka beta-blokatora (zbog inhibicije prostaglandina s vazodilatacijskim učinkom).

###### Inhibitori kalcineurina (npr. ciklosporin, takrolimus)

NSAIL-i mogu pojačati nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina putem učinaka posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tokom kombinovane primjene potrebno je pratiti funkciju bubrega, naročito kod starijih pacijenata.

###### Deferasiroks

Istovremena primjena meloksikama i deferasiroksa može povećati rizik od gastrointestinalnih neželjenih djelovanja. Potreban je povećan oprez kod ovakve kombinacije.

##### **Farmakokinetičke interakcije (učinak meloksikama na farmakokinetiku drugih lijekova)**

###### Litij

Prijavljeno je da NSAIL-i povišuju vrijednost litija u krvi smanjenjem izlučivanja litija putem bubrega, što može dovesti do toksičnih vrijednosti. Ne preporučuje se istovremena primjena litija i NSAIL-a

(vidjeti dio 4.4.). U slučaju neophodnosti takve kombinacije lijekova, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti litija u plazmi na početku, tokom podešavanja i kod prekida liječenja meloksikamom.

#### Metotreksat

NSAIL-i mogu smanjiti tubularnu sekreciju metotreksata te dovesti do povišenja koncentracije metotreksata u plazmi. Stoga se pacijentima koji uzimaju visoke doze metotreksata (više od 15 mg/sedmica) ne preporučuje istovremena primjena NSAIL-a (vidjeti dio 4.4.).

Kod pacijenata koji primjenjuju niske doze metotreksata, naročito kod onih sa oštećenom funkcijom bubrega, također treba razmotriti mogućnost interakcije NSAIL-a i metotreksata.

U slučaju da je ta kombinacija lijekova neophodna, potrebno je pratiti krvnu sliku i funkciju bubrega. Treba biti oprezan ako se NSAIL-i i metotreksat uzimaju u razmaku manjem od 3 dana, jer se može povećati koncentracija metotreksata u plazmi, te povećati toksičnost.

Iako istovremena primjena meloksikama ne utiče značajno na farmakokinetiku metotreksata (15 mg/sedmica), potrebno je uzeti u obzir da istovremena primjena sa NSAIL-ma pojačava hematološku toksičnost metotreksata (vidjeti gore) (vidjeti dio 4.8.).

#### Pemetreksed

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (kreatinin klirens 45-79 ml/min) primjenu meloksikama je potrebno prekinuti 5 dana prije, na sam dan započinjanja terapije ili 2 dana nakon početka primjene pemetrekseda. Ako je neophodno u isto vrijeme uzimati meloksikam i pemetreksed, pacijente je potrebno pažljivo nadzirati, naročito u kontekstu mijelosupresije i gastrointestinalnih neželjenih djelovanja. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem renalne funkcije (klirens kreatinina manji od 45 ml/min) ne preporučuje se istovremena primjena meloksikama i pemetrekseda.

Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (kreatinin klirens  $\geq$  80 ml/min), doze od 15 mg meloksikama mogu smanjiti eliminaciju pemetrekseda i posljedično povećati pojavnost neželjenih djelovanja pemetrekseda. Zbog toga je potreban oprez pri istovremenoj administraciji 15 mg meloksikama i pemetrekseda pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom (kreatinin klirens  $\geq$  80 ml/min).

#### **Farmakokinetičke interakcije (učinak drugih lijekova na farmakokinetiku meloksikama)**

##### Holestiramin

Holestiramin ubrzava eliminaciju meloksikama prekidajući enterohepatičku cirkulaciju, čime klirens meloksikama povećava za 50%, a vrijeme poluživota se smanjuje na 13 + 3 sata. Navedena interakcija je klinički značajna.

#### **Farmakokinetičke interakcije: učinak kombinacije meloksikama i drugih lijekova na farmakokinetiku**

##### Oralni antidiabetici (sulfoniluree, nateglinid)

Meloksikam se gotovo u potpunosti izlučuje metabolizmom jetre, od čega se oko dvije trećine metabolizira enzimom citohroma (CYP) P450 (glavni put CYP 2C9 i sporedni put CYP 3A4), a jedna trećina drugim putevima kao što je oksidacija peroksidaze. Potencijal za farmakokinetičku interakciju treba uzeti u obzir kada se meloksikam i lijekovi za koje se zna da inhibiraju ili da se metaboliziraju putem CYP 2C9 i/ili CYP 3A4 primjenjuju istovremeno. Interakcije putem CYP 2C9 mogu se očekivati u kombinaciji sa lijekovima kao što su oralni antidiabetici (sulfoniluree, nateglinid), što može dovesti do povećane koncentracije ovih lijekova u plazmi kao i meloksikama. Pacijenti koji uzimaju meloksikam s sulfonilureama ili nateglinidom treba pažljivo pratiti zbog hipoglikemije.

Nisu otkrivene klinički značajne interakcije među lijekovima pri istovremenoj primjeni meloksikama sa antacidima, cimetidinom i digoksinom.

#### **Pedijatrijska populacija**

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju da primjena inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane trudnoće

povećava rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize. Apsolutni rizik od nastanka malformacije srca povećava se u rasponu od manje od 1% do otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i dužinom trajanja terapije. Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina u nekliničkim ispitivanjima može rezultirati povećanim prije-implantacijskim i poslije-implantacijskim gubitkom, te povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, prijavljena je povećana incidenca raznih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, u nekliničkim ispitivanjima u kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tokom organogenetičkog razdoblja.

Ne smije se primijeniti meloksikam tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to neophodno. Ukoliko se meloksikam primjenjuje kod žene koja pokušava ostati u drugom stanju ili tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, primjenjuje se najmanja učinkovita doza kroz najkraće moguće vrijeme.

Tokom posljednjeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- kod fetusa izazvati:
  - kardiopulmonalnu toksičnost (sa prijevremenim zatvaranjem duktusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
  - oštećenje funkcije bubrega koje može napredovati do zatajenja bubrega praćenog oligohidramnionom.
- kod majke i novorođenčeta na kraju trudnoće:
  - moguće je produženje vremena krvarenja, antiagregacijski učinak, što se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
  - inhibiciju kontrakcija uterusa što rezultira odgođenim ili produženim porođajem.

Zbog svega navedenog, primjena meloksikama tokom zadnjeg tromjesečja trudnoće je kontraindicirana.

### **Dojenje**

Iako nema podataka specifičnih za meloksikam, poznato je da se NSAIL-i izlučuju u majčino mlijeko. Meloksikam je pronađen u mlijeku životinja. Stoga se preporučuje izbjegavati njihovu primjenu kod dojilja.

### **Plodnost**

Primjena meloksikama, poput drugih lijekova za koje se zna da inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, može uticati na plodnost te se ne preporučuje kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje su u postupku zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene meloksikama.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nema posebnih kliničkih istraživanja sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, na temelju farmakodinamičkog profila i prijavljenih neželjenih djelovanja može se zaključiti da meloksikam vjerojatno nema ili ima neznatan učinak na navedene sposobnosti. Međutim, ako dođe do neželjenih djelovanja kao što su poremećaji vida (zamućen vid, vrtoglavica, pospanost ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema, preporučuje se izbjegavati upravljanje vozilima i rad na mašinama.

#### **4.8. Neželjena djelovanja**

##### **a) Opći opis**

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da primjena pojedinih NSAIL-a (naročito pri visokim dozama i u dugotrajnom liječenju) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljeni su edem, hipertenzija i kardijalno zatajenje u vezi s liječenjem NSAIL-ima.

Najčešće primijećena neželjena djelovanja su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti gastrointestinalni ulkus, perforacija ili krvarenje iz probavnog sistema, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (vidjeti dio 4.4.).

Nakon davanja lijeka prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnova bolest (vidjeti dio 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi). Manje često je zabilježena pojava gastritisa.

Zabilježena su ozbiljne reakcije na koži: Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.).

Niže navedene učestalosti neželjenih djelovanja temelje se na odgovarajućoj učestalosti pojavljivanja prijavljenih neželjenih djelovanja u 27 kliničkih ispitivanja sa trajanjem liječenja od barem 14 dana. Podaci se temelje na kliničkim ispitivanjima u koja je bilo uključeno ukupno 15 197 pacijenata, koji su liječeni oralno dnevnom dozom od 7,5 ili 15 mg meloksikama u obliku tableta ili kapsula tokom razdoblja do jedne godine.

Uključena su neželjena djelovanja koja su objavljena kao rezultat prijava dobivenih u vezi sa primjenom lijeka koji je stavljen na tržište.

Neželjena djelovanja su klasificirana po učestalosti njihovog pojavljivanja prema slijedećoj klasifikaciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se navesti iz dostupnih podataka).

#### **b) Popis neželjenih djelovanja**

##### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Manje često: anemija.

Rijetko: abnormalni broj krvnih stanica (uključujući diferencijalni broj leukocita), leukopenija, trombocitopenija.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio c).

##### *Poremećaji imunog sistema*

Manje često: alergijske reakcije osim anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija.

Nije poznato: anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija.

##### *Psihijatrijski poremećaji*

Rijetko: poremećaji raspoloženja, noćne more.

Nije poznato: konfuzna stanja, dezorijentacija.

##### *Poremećaji nervnog sistema*

Često: glavobolja.

Manje često: omaglica, somnolencija.

##### *Poremećaji vida*

Rijetko: smetnje vida, uključujući zamućen vid, konjuktivitis.

##### *Poremećaji uha i ravnoteže*

Manje često: vrtoglavica.

Rijetko: tinitus.

##### *Srčani poremećaji*

Rijetko: palpitacije.

Prijavljeno je zatajenje srca povezano sa liječenjem NSAIL-ima.

##### *Poremećaji krvožilnog sistema*

Manje često: povišeni krvni pritisak (vidjeti dio 4.4.), crvenilo uz osjećaj vrućine.

##### *Poremećaji respiratornog sistema i medijastinuma*

Rijetko: astma kod osoba koje su alergične na acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAIL-e.

##### *Poremećaji probavnog sistema*



Vrlo često: gastrointestinalni poremećaji kao što su dispepsija, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, konstipacija, nadutost, proljev.

Manje često: okultno ili makroskopsko gastrointestinalno krvarenje, stomatitis, gastritis, eruktacija.

Rijetko: kolitis, gastroduodenalni ulkus, ezofagitis.

Vrlo rijetko: gastrointestinalna perforacija.

Nije poznato: pankreatitis

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija mogu imati težak oblik s mogućnošću smrtnog ishoda, naročito kod starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Manje često: poremećaj jetrene funkcije (npr. povišene vrijednosti transaminaza ili bilirubina).

Vrlo rijetko: hepatitis.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Manje često: angioedem, pruritus, osip.

Rijetko: Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, urtikarija.

Vrlo rijetko: bulozni dermatitis, multififormni eritem.

Nije poznato: reakcije fotoosjetljivosti.

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema*

Manje često: retencija natrija i vode, hiperkalemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), abnormalnosti u nalazu bubrežne funkcije (povišene vrijednosti kreatinina i/ili ureje u serumu).

Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, naročito kod pacijenata koji spadaju u rizičnu skupinu (vidjeti dio 4.4.).

#### *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Nije poznato: neplodnost kod žena, kašnjenje ovulacije.

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Manje često: edem, uključujući edem donjih udova.

#### **c) Podaci koji se odnose na pojedinačna ozbiljna neželjena djelovanja i/ili neželjena djelovanja koja se često pojavljuju**

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze kod pacijenata koji su istovremeno s meloksikamom uzimali i druge potencijalno mijelotoksične lijekove (vidjeti dio 4.5.).

#### **d) Neželjena djelovanja koja još uvijek nisu primijećena u vezi sa ovim lijekom, ali se općenito mogu pripisati drugim lijekovima iz iste skupine**

Organsko oštećenje bubrega koje vjerovatno rezultira akutnim zatajivanjem bubrega: vrlo rijetki slučajevi intersticijskog nefritisa, akutne tubularne nekroze, nefrotičkog sindroma i papilarne nekroze (vidjeti dio 4.4.).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi*

Simptomi akutnog predoziranja NSAIL-ima su obično ograničeni na letargiju, pospanost, mučninu, povraćanje i bolove u epigastriju, a isti se obično povlače nakon suportivnih mjera. Može se pojaviti i krvarenje iz probavnog sistema. Kao posljedice teškog trovanja mogu se javiti hipertenzija, akutno zatajivanje bubrega, poremećaj funkcije jetre, depresija disanja, koma, konvulzije, kardiovaskularni kolaps i zastoj rada srca. Anafilaktoidne reakcije su prijavljene pri terapijskim dozama NSAIL-a te se mogu javiti nakon predoziranja.

##### *Liječenje*

Pacijenti se zbrinjavaju simptomatski, uz suportivne mjere za održavanje nakon predoziranja NSAIL-ima. Ubrzano uklanjanje meloksikama oralnim dozama holestiramina od 4 g triput dnevno pokazano je u kliničkom ispitivanju.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lijekovi, oksikami  
ATC kod: M01AC06

Meloksikam je nesteroidni antiinflamatorni lijek (NSAIL) iz grupe oksikama koji ima protuupalna, analgetska i antipiretska svojstva. Protuupalna aktivnost meloksikama dokazana je u klasičnim modelima upale. Poput ostalih NSAIL-a, tačan mehanizam djelovanja nije poznat. Međutim, postoji minimalno jedan mehanizam djelovanja koji je zajednički sa ostalim NSAIL-ima (uključujući meloksikam): inhibicija biosinteze prostaglandina, koji su poznati medijatori upale.

#### 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

##### **Apsorpcija**

Meloksikam se dobro apsorbuje iz probavnog sistema, što rezultira visokom apsolutnom bioraspoloživosti od oko 90% nakon oralne primjene (kapsula). Tablete, oralna suspenzija i kapsule pokazali su se bioekvivalentima. Nakon jednokratne doze meloksikama, medijan maksimalne koncentracije u plazmi postiže se u roku 2 sata uz suspenziju te u roku 5-6 sati u čvrstim oralnim oblicima doziranja (kapsule i tablete). Nakon višekratne primjene, stanja dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3-5 dana.

Jednokratnim dnevnim doziranjem postiže se koncentracija lijeka u plazmi s relativno malim tzv. peak-trough fluktuacijama u rasponu od 0,4 do 1,0 µg/ml za dozu od 7,5 mg ili u rasponu od 0,8 do 2,0 µg/ml za dozu od 15 mg ( $C_{min}$  i  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže). Prosječna maksimalna plazmatska koncentracija meloksikama u stanju dinamičke ravnoteže postiže se u roku 5-6 sati za tablete, kapsule i oralnu suspenziju. Istovremeni unos hrane ili primjena neorganskih antacida nema uticaj na omjer apsorpcije meloksikama nakon oralne primjene.

##### **Distribucija**

Meloksikam se u velikoj mjeri veže za proteine plazme, naročito albumin (99%).

Meloksikam prodire u sinovijalnu tekućinu te tamo postiže koncentracije koje iznose približno polovinu koncentracija u plazmi.

Volumen distribucije je nizak i iznosi otprilike 11 l nakon i.m. ili i.v. administracije te pokazuje interindividualne varijacije u nizu od 7-20%. Volumen distribucije meloksikama nakon primjene višestrukih oralnih doza (7,5 do 15 mg) je oko 16 l sa koeficijentima varijacije u rasponu 11 do 32%.

##### **Biotransformacija**

Meloksikam prolazi opsežnu biotransformaciju u jetri. Pronađena su 4 različita metabolita u mokraći, a svi su farmakodinamički neaktivni. Glavni metabolit, 5'-karboksimeleksikam (60% doze) nastaje oksidacijom intermedijarnog metabolita 5'-hidroksimetilmeloksikama, koji se također izlučuje u manjoj mjeri (9% doze). Rezultati *in vitro* istraživanja ukazuju na vrlo važnu ulogu CYP 2C9 u ovom metaboličkom putu, uz manje važan učinak izoenzima CYP 3A4. Preostala dva metabolita, koji predstavljaju 16%, odnosno 4% primijenjene doze, vjerovatno nastaju zbog aktivnosti peroksidaze pacijenta.

### **Eliminacija**

Meloksikam se uglavnom izlučuje u obliku metabolita i to u podjednakoj količini u mokraći i stolici. Manje od 5% dnevne doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku stolicom, dok se mokraćom izlučuje samo u tragovima u obliku matične tvari.

Prosječni poluživot eliminacije varira između 13 i 25 sati nakon oralne, i.m. i i.v. primjene. Ukupni plazmatski klirens iznosi oko 7-12 ml/min nakon jednokratnih doza oralnim, intravenskim ili rektalnim putem.

### **Linearnost/nelinearnost**

Meloksikam ima linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza od 7,5 do 15 mg nakon primjene kroz usta ili intramuskularne primjene.

### **Posebne skupine pacijenata**

#### Pacijenti sa insuficijencijom jetre/bubrega

Na farmakokinetiku meloksikama ne utiču značajno niti insuficijencija jetre, ni blaga do umjerena insuficijencija bubrega. Osobe sa umjerenim oštećenjem bubrega imale su značajno veći ukupni klirens lijeka. Smanjeno vezanje na proteine je primijećeno kod pacijenata sa terminalnim zatajenjem bubrega. U terminalnoj fazi zatajivanja bubrega povećanje volumena distribucije može rezultirati povećanjem koncentracije slobodnog meloksikama (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

#### Stariji pacijenti

Stariji muškarci pokazali su slične prosječne farmakokinetičke parametre u poređenju sa mladim muškim ispitanicima. Starije žene pokazale su više AUC-vrijednosti i duži eliminacijski poluživot u poređenju sa mladim ispitanicima oba spola. Prosječni klirens plazme pri stanju dinamičke ravnoteže kod starijih subjekata bio je neznatno niži od vrijednosti prijavljenih za mlađe ispitanike (vidjeti dio 4.2.).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Prema nekliničkim ispitivanjima toksikološki profil meloksikama identičan je profilu drugih NSAID-a: gastrointestinalne ulceracije i erozije, renalna papilarna nekroza pri visokim dozama tokom hronične primjene na dvjema životinjskim vrstama.

U ispitivanjima uticaja na fertilitet kod štakora uočen je smanjen broj ovulacija te inhibicija implantacije, kao i embriotoksični učinci lijeka (veća učestalost resorpcija) kada je primijenjen u dozama koje su bile toksične za majku od 1 mg/kg i više. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu pokazala teratogen učinak pri oralnim dozama do 4 mg/kg na štakorima i 80 mg/kg na kunićima.

Doze kod kojih su zabilježeni učinci prelazile su kliničku dozu (7,5-15 mg) za 10- do 5- puta na bazi mg/kg (osoba od 75 kg).

Opisani su fetotoksični učinci na kraju gestacije, koji su zajednički svim inhibitorima sinteze prostaglandina. Nisu nađeni dokazi mutagenog učinka bilo *in vitro* ili *in vivo*. Nije otkriven karcinogen rizik na štakorima i miševima pri dozama mnogo višim od primjenjivanih kliničkih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Krospovidon  
Povidon (PVP K-30)  
Mikrokristalna celuloza PH 102  
Natrij citrat  
Bezvodna laktoza  
Silika, bezvona koloidna (Aerosil 200)  
Magnezij stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

4 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25° u originalnom pakovanju.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Tablete su pakovane u neprozirne PVC/PE/PVDC-Al blistere.

Jedan blister sadrži 10 tableta.

Dostupna su pakovanja od 10 tableta (1 blister/kutija) i pakovanja od 30 tableta (3 blistera/1 kutija).

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva. Svaki neiskorišten proizvod ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim zakonima i procedurama prije odlaganja.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.

Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299

81100 Düzce Türkiye

#### **Naziv i adresa nositelja dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo

Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Melox, tableta, 10 x 7,5 mg: 04-07.3-2-6350/20 od 30.08.2021.

Melox, tableta, 30 x 7,5 mg: 04-07.3-2-6351/20 od 30.08.2021..

Melox fort, tableta, 10 x 15 mg: 04-07.3-2-6347/20 od 30.08.2021.

Melox fort, tableta, 30 x 15 mg: 04-07.3-2-6348/20 od 30.08.2021.