KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MELOX FORT 15 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her bir tablet 15 mg meloksikam içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz anhidr (sığır sütü kaynaklı) 54,35 mg
Sodyum sitrat 3,60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Açık sarı renkli, bir yüzü çift çentikli, yuvarlak tabletler. Çentiğin amacı tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır. Böylece tablet 7,5 mg'lık eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
MELOX FORT kullanımına karar verilmeden önce, MELOX FORT ve diğer tedavi seçenekleri için potansiyel yararlar ve riskler dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Bireysel hasta tedavisi hedeflerine uygun şekilde, etkili en düşük doz, en kısa tedavi süresince uygulanmalıdır.
MELOX FORT ile başlangıç tedavisine verilen cevap incelendikten sonra, hastanın gereksinimleri doğrultusunda doz ve sıklık düzenlenmelidir.

- Osteoartrit alevlenmeleri: Önerilen doz 7,5 mg/gün'dür (bir adet 15 mg tabletin yarısı). İstenen etkinin sağlanamadığı durumlarda doz 15 mg/gün'e yükseltilebilir (bir adet 15 mg tablet).
- Romatoid artrit, ankilozan spondilit: Önerilen doz 15 mg/gün'dür (bir adet 15 mg tablet). (Ayrıca bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Elde edilen terapötik etkiye bağlı olarak günlük doz 7,5 mg'a düşürülebilir (bir adet 15 mg tabletin yarısı).

- Akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde önerilen doz 7,5 mg/gün (bir adet 15 mg tabletin yarısı) olup istenen etkinin sağlanamadığı durumlarda doz 15 mg/gün'e (bir adet 15 mg tablet) yükseltilebilir.

GÜNLÜK DOZ 15 mg'ı GEÇMEMELİDİR.

Uygulama şekli:
Oral yoldan uygulanır.
Günlük total doz, tek doz olarak, su veya farklı sıvılarla ve yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Bu ilaç, diyalize girmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Son dönem şiddetli böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında günlük doz 7,5 mg'ı geçmemelidir.
Hafif-orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 25 mL/dk'dan büyük) dozun azaltılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz azaltılmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2.). (Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için bkz. Bölüm 4.3.)

Pediyatrik popülasyon:
MELOX FORT, 16 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda ankilozan spondilitin ve romatoid artritin uzun-dönem tedavisi için tavsiye edilen doz 7,5 mg/gün'dür. Advers reaksiyonlara karşı özellikle hassas olan hastalarda tedaviye 7,5 mg/gün dozuyla başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ~~5.2.~~).

Advers etkilere karşı artmış riski olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4)
Gastrointestinal hastalık öyküsü bulunanlar veya kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörlerine sahip olanlar gibi istenmeyen etki riski yüksek olan hastalarda tedaviye günlük 7,5 mg doz ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

MELOX FORT, koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

MELOX FORT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- MELOX FORT'un içeriğindeki etkin madde meloksikama, yardımcı maddelerden herhangi birine veya benzer etkili diğer maddelere (örn. asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar) aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde (asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçların uygulanmasını takiben astım belirtileri, nazal polipler, anjiyonörotik ödem veya ürtiker gibi reaksiyonlar geliştirmiş olan hastalara meloksikam verilmemelidir; böyle hastalarda NSAİ ilaçlara karşı ciddi, nadiren ölümcül anaflaktik-benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5),
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde,
- Gebeliğin 3. trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6)
- Aktif peptik ülseri/hemorajisi ya da nükseden peptik ülser/hemoraji öyküsü

(birbirinden ayrı iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon ya da kanama) olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğunda,
- Diyaliz tedavisi görmeyen ağır böbrek yetmezliği hastalarında,
- Şiddetli kalp yetmezliğinde,
- Gastrointestinal kanama ve serebrovasküler kanama veya diğer kanama bozuklukları öyküsü olan hastalarda,
- 16 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda,
- Daha önce uygulanmış NSAİ ilaç tedavisi ile bağlantılı olarak gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler Risk
NSAİ ilaçlar, ölümle sonuçlanabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokart infarktüsü ve felç riskinin artmasına neden olabilirler. Bu risk kullanım süresi ile birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini taşıyan hastalar daha büyük risk altında olabilir.

Gastrointestinal Risk
NSAİ ilaçlar, ölümle sonuçlanabilen mide veya bağırsakta kanama, ülserasyon ve perforasyon dahil ciddi gastrointestinal advers olayların gelişme riskinin artmasına neden olur. Bu olaylar tedavi süresince herhangi bir dönemde, uyarıcı bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. İlerlemiş yaştaki hastalar, ciddi gastrointestinal olaylar açısından daha büyük risk altındadır.

Semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en kısa tedavi süresi boyunca etkili en düşük dozun uygulanması ile istenmeyen etkiler minimuma indirilebilir.

Terapötik etkinin yetersiz olduğu durumlarda tavsiye edilen maksimum günlük doz aşılmamalı ya da tedaviye farklı NSAİ ilaçlar ilave edilmemelidir, çünkü bu durumdaki terapötik avantaj kanıtlanmamış olmamakla birlikte toksisitede artış görülebilir. Meloksikam ile siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Meloksikam, akut ağrıların tedavisi için uygun değildir.
Birkaç gün içinde iyileşme sağlanmazsa, tedavinin yararı yeniden değerlendirilmelidir.

Meloksikam tedavisi başlatılmadan önce özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser öyküsü olan hastalar, tam olarak iyileştiklerinden emin olmak amacıyla detaylı bir incelemeye tabi tutulmalıdır. Meloksikam tedavisi gören ve bu tür hastalık geçmişi olan hastalarda, nüksetme olasılığı devamlı olarak göz önünde bulundurmalıdır.

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ya da aspirin gibi anti-platelet ajanlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilen ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

MELOX FORT, kortikosteroid tedavisinin yerini alamaz ya da kortikosteroid eksikliğini tedavi edemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar için kortikosteroid tedavisinin

sonlandırılması kararı alındığı takdirde, tedavinin yavaş ve kademeli olarak bırakılması gerekmektedir.

MELOX FORT'un ateş ve enflamasyonu azaltıcı farmakolojik etkililiği, bu diyagnostik işaretlerin, tahmin edilen enfeksiyöz olmayan ağrılı rahatsızlıkların komplikasyonlarını tayin etmedeki kullanılabilirliğini azaltabilir.

Gastrointestinal etkiler:
Tüm NSAİ ilaçlar ile tedavi sürecindeki herhangi bir dönemde, uyarıcı semptomlarla birlikte ya da semptom olmaksızın veya geçmişte ciddi bir gastrointestinal olay gelişmiş olsun olmasın, ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, enflamasyon, ülserasyon veya perforasyon bildirilmiştir.

NSAİ ilaç tedavisi görürken üst gastrointestinal sisteminde ciddi bir advers olay gelişen her 5 hastadan yalnızca 1 tanesi semptomatiktir. NSAİ ilaçlara bağlı üst gastrointestinal sistem ülserleri, geniş kanama ya da perforasyon 3-6 ay tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde; 1 yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim, tedavi sürecindeki herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal olayın gelişme olasılığını artırarak, kullanım süresinin uzaması ile birlikte devam eder. Bununla birlikte, kısa dönem tedavi de risksiz değildir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski, artan NSAİ ilaç dozları kullanımında, özellikle hemoraji ya da perforasyon komplikasyonlu ülser öyküsü olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlılarda daha yüksektir. Bu hastalar tedaviye mevcut en düşük doz ile başlamalıdır. Koruyucu ajanlar (ör. misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) ile kombine tedavi bu hastalar için ve ayrıca eş zamanlı düşük doz aspirin ya da gastrointestinal riski arttırma olasılığı olan diğer ilaçları kullanması gereken hastalar için düşünülmelidir (bkz. aşağıdaki bilgiler ve Bölüm 4.5).

Özellikle ileri yaşlarda gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalarda, bilhassa tedavinin başlangıç aşamasında görülen beklenmedik abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama) rapor edilmelidir.

Heparin (küratif tedavi olarak ya da geriyatrik hastalarda kullanılan), varfarin gibi antikoagülanlar ve asetilsalisilik asit dahil antienflamatuar dozlarda (tek doz alımda ≥1 g ya da günlük toplam olarak ≥3 g) kullanılan diğer NSAİ ilaçlar gibi ülserasyon veya kanama riskini arttırabilen ilaçları eş zamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Meloksikam tedavisi gören hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülserasyon meydana gelirse tedaviye son verilmelidir.

Hastalıkları alevlenebileceğinden, gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara NSAİ ilaçlar dikkatle verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Peptik ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama öyküsü olup NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama gelişme riski, bu risk faktörlerini taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında 10 kattan daha fazladır. NSAİİ tedavisi gören hastalarda gastrointestinal kanama riskini artıran diğer faktörler arasında eş zamanlı oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ilerlemiş

yaş ve genel sağlık durumunun zayıf olması yer alır. Ölümcül gastrointestinal olaylara ait spontan raporların çoğu yaşlı ya da bünyesi zayıf hastalara aittir, bu nedenle bu popülasyon tedavi edilirken özel dikkat gösterilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda, advers gastrointestinal olay gelişimi için potansiyel riski en aza indirmek amacıyla, en düşük etkin dozun mümkün olan en kısa süre ile uygulanması gerekmektedir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanamayı gösteren işaretler ve semptomlar açısından tetikte olmalı ve ciddi bir gastrointestinal advers olaydan şüphelenildiği takdirde hemen ilave değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Bu kapsamda, ciddi gastrointestinal olay bertaraf edilene kadar NSAİİ tedavisine son verilmesi de yer alır. Yüksek risk altındaki hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler:
NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiş olduğundan, hipertansiyon veya hafif-orta dereceli konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar için uygun izleme ve tavsiye gerekmektedir.

Risk altındaki hastaların kan basınçlarının klinik izlemi temelde ve özellikle meloksikam tedavisinin başlangıç evresi süresince önerilmektedir.

Çeşitli COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİ ilaçlarla 3 yıla kadar süre ile gerçekleştirilen klinik denemelerde, ölümle sonuçlanabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokart infarktüsü ve inme riskinde artış gösterilmiştir. COX-2 selektif ya da selektif olmayan tüm NSAİ ilaçlar benzer bir riski sunabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen veya bu hastalıklar için risk faktörlerini taşıyan kişiler daha büyük risk altında olabilir. NSAİ ilaç tedavisi gören hastalarda, kardiyovasküler advers olaylar için potansiyel riskin en aza düşmesini sağlamak üzere, en düşük etkin doz mümkün olan en kısa süreyle uygulanmalıdır. Hekimler ve hastalar, geçmişte herhangi bir kardiyovasküler semptom olmasa bile, bu tür olayların gelişimi konusunda tetikte olmalıdır. Hastalar, ciddi kardiyovasküler olayların işaret ve semptomları hakkında ve bu gibi durumlarda ne yapmaları gerektiği ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

MELOX FORT dahil NSAİ ilaçlar, yeni hipertansiyon başlangıcına ya da var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir; bu durumlar da kardiyovasküler olayların sıklığında artışa neden olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretikleri kullanan hastalar NSAİ ilaç aldıklarında tedavilerine cevapları bozulabilir. MELOX FORT dahil NSAİ ilaçlar, hipertansiyonlu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. NSAİ ilaç tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakın şekilde izlenmelidir.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra meloksikam ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) taşıyan hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce de benzer bir değerlendirme yapılmalıdır.

Asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulamanın, NSAİ ilaç kullanımıyla ilişkili artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azaltacağına dair herhangi bir tutarlı kanıt yoktur. Asetilsalisilik asit ile bir NSAİ ilacın birlikte kullanımı, ciddi gastrointestinal olayların riskini artırır (Bkz. yukarıdaki *"Gastrointestinal etkiler*" bölümü).

Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatını takip eden ilk 10-14 gündeki ağrının tedavisi için bir COX-2 selektif NSAİ ilaç ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik denemede, miyokart infarktüsü ve inme sıklığında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Deri reaksiyonları:
Meloksikam da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar, eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi bazıları ölümle sonuçlanan ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı vermeksizin ortaya çıkabilir.

Hastaların bu reaksiyonlar açısından tedavinin erken döneminde en yüksek risk altında oldukları, olguların çoğunda reaksiyonun tedavinin birinci ayı içinde başladığı görülmektedir.

Eğer Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz belirtileri ya da semptomları (genellikle bül oluşumu veya mukozal lezyonlarla birlikte ilerleyici deri döküntüsü) ortaya çıkarsa, meloksikam tedavisi derhal kesilmelidir.

Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz yönetiminde en iyi sonuçlar, erken tanı ve şüpheli tüm ilaçların hemen kesilmesi ile elde edilir. Erken kesme işlemi, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir.

Eğer bir hasta, meloksikam tedavisi sonrasında Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz geliştirmişse, bu hastalarda meloksikam tedavisi hiçbir koşulda yeniden başlatılmamalıdır.

Meloksikam ile sabit ilaç erüpsiyonu vakaları bildirilmiştir.
Meloksikam, sabit ilaç erüpsiyonu geliştirmiş hastalara tekrar uygulanmamalıdır. Diğer oksikam grubu ilaçlarla çapraz duyarlılık gelişme potansiyeli bulunmaktadır.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları:
Meloksikam da dahil olmak üzere NSAİ ilaç alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir ya da tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİ ilaçlar ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT veya AST aktivitelerinde dikkate değer artışlar (normal düzeyin üst sınırının yaklaşık üç katı ve daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca seyrek olarak sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

MELOX FORT tedavisi sırasında, karaciğer işlev bozukluğunu düşündüren semptom veya işaretleri taşıyan ya da anormal karaciğer testi değerleri olan hastalar, daha ciddi bir hepatik reaksiyonun gelişimine yönelik kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Eğer klinik işaret ve semptomlar karaciğer hastalığı gelişimini gösteriyorsa ya da sistemik belirtiler ortaya çıktıysa (ör. eozinofili, döküntü) MELOX FORT tedavisine son verilmelidir.

Çoğu NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, serum transaminaz düzeylerinde zaman zaman artışlar, serum bilirubin ve diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışlar, serum kreatinin ve kan üre azotunda artışlar ve diğer laboratuvar bozuklukları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda geçici ve hafif anormallikler görülmüştür. Bu tür anormalliklerden herhangi biri önemli veya

kalıcı olursa, meloksikam uygulaması durdurulmalı ve uygun incelemeler yapılmalıdır.

Hematolojik etkiler:
Meloksikam da dahil olmak üzere NSAİ ilaç alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş gastrointestinal kan kaybı ya da eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. MELOX FORT da dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavi gören hastalarda, herhangi bir anemi işareti ya da semptomu görüldüğü takdirde hemoglobin veya hematokrit seviyeleri kontrol edilmelidir.

NSAİ ilaçlar platelet agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda bu ilaçların kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak NSAİ ilaçların platelet fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Koagülasyon bozuklukları olan ya da antikoagülan kullanan hastalar gibi platelet fonksiyonundaki değişikliklerden istenmeyen şekilde etkilenebilecek MELOX FORT kullanan hastalar, dikkatle izlenmelidir.

Renal etkiler:

Fonksiyonel böbrek yetmezliği
NSAİ ilaçlar, böbrek perfüzyonunun korunmasında rol oynayan renal prostaglandinlerin sentezinde doza bağlı bir inhibisyona neden olur. Böbrek kan akışı ve kan hacmi azalmış hastalarda, NSAİ ilaçların uygulanması latent böbrek yetmezliğinin dekompansasyonuna yol açabilir.

Ancak, tedavi kesildiğinde böbrek fonksiyonu başlangıç durumuna döner. Bu durum özellikle, tedavi sırasında diürez ve böbrek fonksiyonunun izlenmesinin gerekli olduğu aşağıdaki risk faktörlerine sahip hastalar için geçerlidir; (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

• Yaşlı hasta

• Konjestif kalp yetmezliği

• Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (serum albümini <25 g/L veya Child-Pugh skoru ≥10)

• Nefrotik sendrom

• Böbrek yetmezliği

• ADE inhibitörleri (örn. ramipril, kaptopril), anjiyotensin-II antagonistleri - sartanlar (örn. losartan, irbesartan, valsartan) ve diüretikler (örn. bendroflumetiyazid, furosemid) gibi eş zamanlı ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5)

• Hipovolemi (nedeni ne olursa olsun)

• Lupus nefropatisi

Nadir olarak NSAİ ilaçlar intersitisyel nefrit, glomerülonefrit, renal medullar nekroz veya nefrotik sendroma sebep olabilirler. Hemodiyalizle tedavi edilen terminal dönem böbrek yetmezliği hastalarında kullanılacak meloksikam dozu 7,5 mg'ı geçmemelidir. Hafif veya orta

derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi >25 mL/dk) dozun azaltılması gerekmez.

Anafilaktoit reaksiyonlar:
Diğer NSAİ ilaçlar ile de olduğu gibi meloksikama daha önceden bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoit reaksiyonlar gelişebilir. MELOX FORT, aspirin triadı olan hastalar verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak aspirin ya da diğer NSAİ ilaçların alınmasını takiben nazal polipli ya da nazal polipsiz rinit gelişen ya da şiddetli, potansiyel olarak ölümcül bronkospazm ortaya çıkan astımlı hastalarda meydana gelir (bkz. Aşağı; *Önceden var olan astım* başlığı). Anafilaktoit reaksiyon oluştuğu durumlarda acil yardım sağlanmalıdır.

Önceden var olan astım:
Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİ ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaktiflik bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun mevcut olduğu hastalara MELOX FORT verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda müstahzar dikkatle kullanılmalıdır.

Sodyum, potasyum ve su tutulması:
NSAİ ilaçların kullanımıyla sodyum, potasyum ve su tutulması uyarılabilir ve diüretiklerin natriüretik etkileri ile etkileşim meydana gelebilir. Ayrıca, antihipertansif ilaçların antihipertansif etkilerinde azalma oluşabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bunun sonucunda duyarlı hastalarda ödem, kalp yetmezliği veya hipertansiyon gelişebilir ya da alevlenebilir. Bu nedenle risk altındaki hastaların klinik izlemi gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Hiperkalemi:
Diyabet varlığında veya hiperkalemiye neden olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı tedavi durumunda hiperkalemi gelişimi kolaylaşabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu durumlarda potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Pemetreksed ile kombinasyon
Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan ve pemetreksed kullanan hastalarda, pemetreksed uygulamasından en az 5 gün önce, uygulama günü ve uygulamadan en az 2 gün sonra meloksikam kullanımına ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer uyarılar ve önlemler:
Yaşlı, bünyeleri hassas ve zayıf düşmüş hastalar advers reaksiyonları çoğunlukla daha az tolere edebildiklerinden, bu hastaların dikkatli izlemi gerekmektedir. Diğer NSAİ ilaçlar ile de olduğu gibi, karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyon bozukluklarının bulunma olasılığı daha yüksek olan yaşlı hastalarda dikkatli olmak gerekir. Yaşlılarda NSAİ ilaçlara karşı advers reaksiyonların (özellikle ölüme neden olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon) görülme sıklığı daha fazladır (bkz. Bölüm 4.2).

Meloksikam, diğer NSAİ ilaçlar gibi altta yatan enfeksiyöz bir hastalığın semptomlarını maskeleyebilir.

Meloksikam, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi fertiliteyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması

önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda meloksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her 15 mg dozunda 54,35 mg laktoz anhidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hiperkalemiye bağlı riskler

Bazı ilaçlar veya tedavi grupları hiperkalemiyi tetikleyebilir: potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, (düşük molekül ağırlıklı veya fraksiyone olmayan) heparinler, siklosporin, takrolimus ve trimetoprim.

Hiperkaleminin başlangıcı, ilişkili faktörlerin olup olmadığına bağlı olabilir. Bu risk, yukarıda belirtilen ilaçlar meloksikam ile birlikte uygulandığında artar.

- Farmakodinamik Etkileşimler:

Diğer NSAİ ilaçlar ve asetilsalisilik asit:

Meloksikam, asetilsalisilik asit dahil antiinflamatuvar dozlarda (tek doz alımda ≥ ~~1g~~ 500 mg ya da günlük toplam olarak ≥3 g) uygulanan diğer NSAİ ilaçlar ile kombine kullanımı advers etki görülme olasılığını artırdığından önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler ile birlikte kullanım, kanama ve gastrointestinal ülserasyon riskinde artmaya yol açacağından dikkat gerektirmektedir.

Antikoagülanlar, heparin (geriyatrik hastalarda veya küratif dozlarda kullanılan):

Platelet fonksiyonun inhibisyonu ve gastroduodenal mukozanın hasara uğraması sonucu kanama riski artar. NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkisini güçlendirebilir. NSAİ ilaçlar ile antikoagülanların ve geriyatrik hastalarda veya küratif dozlarda kullanılan heparinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Heparin tedavisinin uygulandığı diğer hastalarda da artmış kanama riskinden dolayı dikkatli olunması gereklidir.

Böyle bir kombinasyondan kaçınmanın mümkün olmadığı durumlarda dikkatli INR (uluslararası normalize edilmiş oran) izlemesi gereklidir.

Trombolitikler ve antiplatelet ilaçlar:

Platelet fonksiyonun inhibisyonu ve gastroduodenal mukozanın hasara uğraması sonucu gastrointestinal kanama riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

Gastrointestinal kanama riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri:
Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler meloksikamın, bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkilerini azaltabileceğini göstermiştir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır.

NSAİ ilaçlar, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkilerini azaltabilirler.

Kompromize renal fonksiyonlu bazı hastalarda (örn. kompromize renal fonksiyonlu dehidrate hastalar ya da yaşlı hastalar) bir ADE ihibitörü ya da Anjiyotensin-II reseptör antagonisti ile siklooksijenaz inhibisyonu yapan ajanların eş zamanlı uygulanması, olası akut böbrek yetmezliği dahil genellikle geri dönüşümlü olan renal fonksiyonun sonradan kötüleşmesi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar uygun şekilde hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlangıcı ile ve sonradan periyodik olarak renal fonksiyonların izlenmesi göz önünde tutulmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer antihipertansif ilaçlar (örn. beta-blokörler):
Vazodilatör etkili prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak beta blokörlerin antihipertansif etkilerinde azalma oluşabilir.

Kalsinörin inhibitörleri (örn. siklosporin, takrolimus):
Kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksisitesi, NSAİ ilaçlar tarafından renal prostaglandin aracılı etkiye bağlı olarak artabilir. Kombine tedavi boyunca renal fonksiyon ölçülmelidir. Özellikle yaşlılarda renal fonksiyonun dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Deferasiroks
Meloksikam ve deferasiroksun birlikte uygulanması, gastrointestinal advers reaksiyon riskini artırabilir. Bu ilaçlar birlikte kullanılırken dikkatli olunması önerilir.

- Farmakokinetik etkileşimler (meloksikamın diğer ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkisi):

Lityum:
NSAİ ilaçların lityumun renal atılımını azaltmak suretiyle kan lityum seviyelerini toksik değerlere ulaşabilecek derecede arttırdığı bildirilmiştir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 oranında artmış, renal klerens ise yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, NSAİ ilaçlar tarafından renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİ ilaçlar ve lityumun eş zamanlı tedavisi tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Kombine tedavinin gerekli olduğu durumlarda plazma lityum düzeyleri; meloksikam tedavisinin başlangıç, doz ayarlaması ve sonlandırılması süreçlerinde dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Metotreksat:
NSAİ ilaçlar, metotreksatın tübüler sekresyonunu azaltabilirler ve böylece plazma metotreksat düzeylerinde artışa sebep olabilirler. Bu nedenle metotreksatın yüksek dozları (>15 mg/hafta) ile tedavi gören hastalarda, NSAİ ilaçlar ve metotreksatın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİ ilaçlar ve metotreksat arasındaki yukarıda söz edilen etkileşim riski, özellikle renal fonksiyonları bozulmuş, düşük doz metotreksat tedavisi gören hastalarda da göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine tedavinin gerekli olduğu durumlarda, kan hücreleri sayımı ve renal fonksiyonlar izlenmelidir. NSAİ ilaçlar ve metotreksatın 3 gün süreyle kombine uygulandığı durumlarda, plazma metotreksat düzeyleri yükselerek toksisitede artmaya neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Eş zamanlı tedavide, metotreksat (15 mg/hafta) farmakokinetiği meloksikamdan etkilenmemekle birlikte, metotreksatın hematolojik toksisitesinin NSAİ ilaç tedavisiyle artabileceği dikkate alınmalıdır (yukarıya bakınız) (bkz. Bölüm 4.8.).

Pemetreksed
Kreatinin klerensi 45 ila 79 mL/dak arasında olan hastalarda pemetreksed ile meloksikam birlikte kullanıldığında, meloksikam tedavisi pemetreksed uygulamasından en az beş gün önce, aynı gün ve en az iki gün sonra kesilmelidir. Meloksikam ve pemetreksedin birlikte uygulanması gerekiyorsa, özellikle miyelosupresyon ve gastrointestinal advers reaksiyon riski nedeniyle hastalar dikkatle izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 45 mL/dak'dan az), meloksikam ve pemetreksedin birlikte uygulanması önerilmez.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (kreatinin klerensi ≥80 mL/dak), 15 mg meloksikam dozu pemetreksedin atılımını azaltabilir ve bu nedenle pemetreksed kaynaklı advers olayların görülme sıklığını artırabilir. Bu nedenle, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (kreatinin klerensi ≥80 mL/dak) pemetreksed ile 15 mg dozda meloksikamın eş zamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

- Farmakokinetik etkileşimler (diğer ilaçların meloksikam farmakokinetiği üzerine etkisi):

Kolestiramin:
Kolestramin enterohepatik dolaşımı engelleyerek meloksikam eliminasyonunu hızlandırır böylece meloksikam klerensi %50 artar ve yarılanma ömrü 13 ± 3 saate düşer. Bu etkileşim klinik olarak önemlidir.

- Farmakokinetik etkileşimler: Meloksikamın diğer tıbbi ürünlerle kombinasyonunun farmakokinetik üzerindeki etkileri

Oral antidiyabetikler (sülfonilüreler, nateglinid)

Meloksikam neredeyse tamamen hepatik metabolizma yoluyla atılır; bu metabolizmanın yaklaşık üçte ikisi sitokrom (CYP) P450 enzimleri (esas olarak CYP2C9 ve minör CYP3A4) ve üçte biri oksidasyon gibi diğer mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Peroksidaz yoluyla. Meloksikam, CYP2C9 ve/veya CYP3A4'ü inhibe ettiği veya metabolize ettiği bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşim oluşma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Oral antidiyabetikler (sülfonilüreler, nateglinid) gibi tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında CYP2C9 yoluyla etkileşimler beklenebilir ve bu da bu tıbbi ürünlerin ve meloksikamın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Meloksikam ile sülfonilüreler veya nateglinid'i eş zamanlı kullanan hastalar hipoglisemi riski açısından dikkatle izlenmelidir.

Simetidin, digoksin ve antasitlerin eş zamanlı kullanımı ile klinik olarak ilişkili herhangi bir

farmakokinetik ilaç etkileşmesi tayin edilmemiştir, ancak serum digoksin seviyelerinde artış görülebilir.

Alkol:
Gastrik mukozal iritasyon artabileceğinden alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Meloksikam, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi fertiliteyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer meloksikam gebe kalmayı planlayan bir kadın tarafından kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda meloksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler gebeliğin erken evresinde prostaglandin sentez inhibitörü kullanıldıktan sonra düşükle sonuçlanma, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğunu düşündürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için toplam risk %1'den az iken yaklaşık %1,5'a kadar yükselir. Doz ve tedavinin süresiyle bu riskin arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörünün uygulanmasının implantasyon öncesi ve sonrası kayıpta ve embriyo-fetal letalitede artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca organogenetik periyot süresince bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda çeşitli malformasyonların (kardiyovasküler dahil) sıklığında artış bildirilmiştir.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren meloksikam kullanımı, fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oligohidramniosa neden olabilir. Bu durum, tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra gelişebilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlüdür. Ayrıca, gebeliğin ikinci trimesterinde tedavi sonrasında duktus arteriozus konstriksiyonu vakaları bildirilmiştir; bu vakaların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesteri süresince kesinlikle gerekli olmadıkça meloksikam verilmemelidir. Eğer meloksikam gebe kalmayı planlayan bir kadın tarafından ya da gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılıyorsa doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi de mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin 20. haftasından itibaren meloksikama birkaç gün süreyle maruz kalınması durumunda, oligohidramnios ve duktus arteriozus konstriksiyonu açısından prenatal izlem

düşünülmelidir. Oligohidramnios veya arteriyel konstriksiyon saptanırsa, meloksikam tedavisi sonlandırılmalıdır.

Üçüncü trimester süresince kullanıldığında, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri,
- Fetüste;
- Kardiyopulmoner toksisite duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniyozun eşlik ettiği böbrek yetmezliğine kadar varabilen böbrek fonksiyon bozukluğu

- Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğanda;
- Kanama zamanının uzaması (düşük dozlarda dahi oluşabilen antiagregan etki)
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna (böylece doğumun gecikmesi veya uzaması) neden olabilir.

Sonuç olarak, meloksikam gebeliğin üçüncü trimesteri süresince kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Meloksikam için özgün bir deneyim olmamakla birlikte, NSAİ ilaçların anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında, meloksikam emziren dişi hayvanların sütünde saptanmıştır.

Bu nedenle laktasyon döneminde meloksikam kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Meloksikam, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi fertiliteyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebe kalmakta güçlük yaşayan veya üreme fonksiyonlarına yönelik inceleme yapılan kadınlarda, meloksikam tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik yapılmış özel bir çalışma yoktur. Farmakodinamik profil ve bildirilmiş advers etkiler temel alındığında, meloksikamın bu yetenekler üzerinde olası bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte görme bozuklukları veya uyuşukluk, baş dönmesini de içeren sersemlik hali(dizzines) , vertigo ya da diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları oluştuğu takdirde araç ve makine kullanımından sakınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Genel tanım:
Klinik denemeler ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİ ilaçların (özellikle yüksek dozlarda ve uzun dönem tedavide) arteriyel trombotik olay (örneğin miyokart infarktüsü veya felç) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği, NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

En sık gözlenen advers olaylar gastrointestinal niteliktedir. Bazen ölümle sonuçlanabilen peptik ülserler, perforasyon veya gastrointestinal kanama özellikle yaşlılarda görülebilir (bkz.

Bölüm 4.4). Uygulamayı takiben bulantı, kusma, diyare, şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin alevlenmesi ve Crohn hastalığının alevlenmesi (bkz. Bölüm 4.4) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta gastritler görülmüştür.

Daha nadir olarak gastrit vakaları gözlemlenmiştir.
Ciddi deri advers reaksiyonları - Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz - bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıda belirtilen advers etki sıklık değerleri tedavi süresinin en az 14 gün olduğu 27 klinik denemede bildirilen advers olaylara karşılık gelen sıklıklara dayanarak verilmiştir. Bu bilgiler, 12 aya kadar bir periyot boyunca oral yoldan günde 7,5 mg veya 15 mg meloksikam tablet ya da kapsül ile tedavi edilen 15.197 hastayı kapsayan klinik denemelere dayanmaktadır.

Klinik denemeler esnasında gözlemlenen meloksikama bağlı istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anemi
Seyrek: Kan sayımı anomalileri (diferansiye beyaz hücre sayımı dahil), lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anafilaktik/anafilaktoit reaksiyonlar haricindeki alerjik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Duygu durum dalgalanmaları, kabuslar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali(dizzines), uykululuk hali

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme gibi görme bozuklukları, konjonktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo
Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar*
Seyrek: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Kan basıncının yükselmesi (bkz. Bölüm 4.4.), al basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlara alerjik olan hastalarda astım

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Dispepsi, bulantı, kusma, abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans, diyare
Yaygın olmayan: Gizli ya da makroskopik gastrointestinal hemoraji**, stomatit, gastrit, erüktasyon
Seyrek: Kolit, gastroduodenal ülser**, özofajit
Çok seyrek: Gastrointestinal perforasyon**

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon bozuklukları (örn. yüksek bilirubin veya yüksek transaminaz değerleri)
Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Anjiyoödem, kaşıntı, döküntü
Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker
Çok seyrek: Büllöz dermatitler, eritema multiforma

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Sodyum ve su retansiyonu, hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.4.), serum üre ve/veya kreatinin seviyelerinde artış şeklinde renal fonksiyon testi parametrelerinde anormallikler
Çok seyrek: Özellikle risk faktörleri taşıyan hastalarda akut böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4.)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Alt ekstremite ödemini kapsayan ödem

*NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak kalp yetmezliği bildirilmiştir.
**Gastrointestinal kanamalar, ülserasyonlar veya perforasyonlar bazen ciddi olabilir ve özellikle yaşlı hastalarda ölümcül seyredebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Meloksikam ve diğer potansiyel miyelotoksik etkili ilaçlar ile tedavi gören hastalarda çok seyrek olarak agranülositoz vakası rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.5.).

Ürünle ilişkili olarak gözlenmemiş ancak aynı sınıftaki diğer bileşiklere genel olarak atfedilen advers reaksiyonlar
Akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen yapısal böbrek hasarı: çok seyrek olarak intersitisyel nefrit, akut tübüler nekroz, nefrotik sendrom ve papiller nekroz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:
NSAİ ilaç doz aşımı halinde görülen semptomlar letarji, uyku hali, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı ile sınırlıdır. Bu semptomlar da destekleyici tedavi ile genellikle geriye döndürülebilmektedir. Gastrointestinal kanama gelişebilir. Ağır zehirlenme, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum depresyonu, koma, konvülsiyonlar, kardiyovasküler kolaps ve kalp durması ile sonuçlanabilir. NSAİ ilaçların terapötik alımı ile anafilaktoit reaksiyonlar bildirilmiştir ve doz aşımı halinde de görülebilir.

Tedavi:
Bir NSAİ ilaç aşırı dozda alındığında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Bir klinik çalışmada günde 3 kere oral yoldan uygulanan 4 gram kolestiraminin, meloksikamın vücuttan uzaklaştırılmasını hızlandırdığı gösterilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nonsteroid antiinflamatuvar ve antiromatizmal. ATC kodu: M01A C06
Meloksikam, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir.

Etki mekanizması
Meloksikamın anti-inflamatuar etkisi klasik inflamasyon modellerinde kanıtlanmıştır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, kesin etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak, tüm NSAİİ'lerin (meloksikam dahil) paylaştığı en az bir ortak etki mekanizması vardır: bilinen inflamasyon medyatörleri olan prostaglandinlerin biyosentezinin inhibisyonu.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Meloksikam gastrointestinal kanaldan iyi bir şekilde emilir; oral uygulamayı (kapsül) takiben %89 düzeyindeki yüksek mutlak biyoyararlanım bunun yansımasıdır. Tablet, oral süspansiyon ve kapsül formlarının biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir.

Tek doz meloksikam tablet uygulamasından sonra ortalama maksimum plazma konsantrasyonlarına 5-6 saat içerisinde ulaşılır.

Çoklu doz uygulamasıyla kararlı durum koşullarına 3-5 gün içerisinde ulaşılmıştır. Günde tek doz kullanımla ilacın plazma konsantrasyonlarında meydana gelen dip-tepe dalgalanmalar nispeten az olup 7,5 mg doz için 0,4-1,0 mcg/mL ve 15 mg doz için 0,8-2 mcg/mL aralığındadır (kararlı durumda sırasıyla C_{min} ve C_{maks} değerleri). Kararlı durumda meloksikamın maksimum plazma konsantrasyonlarına 5-6 saat içerisinde ulaşılmaktadır. Oral uygulamadan sonra meloksikamın emilim derecesi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez.

Dağılım:
Meloksikam başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanır (%99). Meloksikam sinoviyal sıvıya penetre olarak plazmadakinin yaklaşık yarısı düzeyinde bir konsantrasyona ulaşır.

Dağılım hacmi düşüktür, iM veya iV uygulamadan sonra yaklaşık 11 litredir ve %7 ila %20 arasında bireysel farklılıklar gösterir. Meloksikamın 7,5 ila 15 mg) oral dozlarının uygulanmasından sonra dağıtım hacmi yaklaşık 16 litredir ve varyasyon katsayıları %11 ila %32 arasındadır.

Biyotransformasyon:
Meloksikam yoğun bir hepatik biyotransformasyona uğrar. İdrarda meloksikamın dört ayrı metaboliti tanımlanmıştır, bunların tümü farmakodinamik olarak inaktiftir. En önemli metaboliti 5'-karboksimeloksikam (dozun %60'ı), aynı zamanda daha düşük bir düzeyde atılan (dozun %9'u) bir ara metabolit olan 5'-hidroksimetilmeloksikamın oksidasyonu ile oluşur. *In vitro* çalışmalar bu metabolik yolakta CYP2C9'un, CYP3A4 izoenziminin küçük bir katkısı ile önemli bir rolü Olduğunu ortaya koymaktadır. Uygulanan dozun sırasıyla %16 ve %4'ünü oluşturan diğer iki metabolitten, muhtemelen hastadaki peroksidaz aktivitesi sorumludur.

Eliminasyon:
Meloksikamın vücuttan uzaklaştırılması, ağırlıklı olarak metabolitleri şeklindedir. İdrar ve dışkıda aynı düzeylerde gerçekleşir. Ana bileşik idrarla ancak eser miktarlarda atılmaktayken günlük dozun %5'ten daha düşük bir bölümü değişime uğramadan dışkıyla vücuttan uzaklaştırılır.

Ortalama eliminasyon yarı ömrü, oral, intramusküler ve intravenöz uygulamadan sonra 13 ila 25 saat arasında değişir. Toplam plazma klirensi, tek doz oral, intravenöz veya rektal yolla uygulandıktan sonra 7 ila 12 mL/dk'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Meloksikam, 7,5 mg ile 15 mg terapötik doz ağırlığında oral veya intramüsküler uygulamayı takiben doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer/böbrek yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği ve hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği, meloksikam farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilemez. Son evre böbrek yetmezliğinde dağılım hacmindeki artış, daha yüksek serbest meloksikam konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir ve günlük 7,5 mg doz aşılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda kararlı durum ortalama plazma klerensi, gençler için bildirilenden biraz daha düşük bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi çalışmalarda meloksikamın toksikolojik profilinin, diğer NSAİ ilaçlarınki ile aynı olduğu görülmüştür; iki hayvan türünde yüksek dozlarda kronik kullanım süresince gastrointestinal ülserler ve erozyonlar, renal papiller nekroz oluşmuştur.

Sıçanlarda yapılan oral üreme çalışmalarında, 1 mg/kg ve daha yüksek maternotoksik doz seviyelerinde, ovülasyon, implantasyon inhibisyonu ve embriyotoksik etkilerde (rezorbsiyonlarda artma) düşme olduğu gösterilmiştir. Sıçan ve tavşanlarda yürütülen toksisite çalışmaları, sıçanlarda 4 mg/kg; tavşanlarda 80 mg/kg oral dozlarda kadar teratojenisite ortaya koymamıştır.

Doz seviyeleri 75 kg ağırlığındaki insan için mg/kg doz bazında, klinik dozun (7,5-15 mg) 10-5 katı olarak kullanılmıştır. Tüm prostaglandin sentez inbihitörleri için bilinen gestasyon sonundaki fetotoksik etki tanımlanmıştır. *İn vitro* veya *in vivo* çalışmalarda herhangi bir mutajenik etki kanıtı yoktur. Sıçanlarda ve farelerde klinik olarak kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda karsinojenik risk bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Krospovidon PVP K-30
Avicel pH 102
Sodyum sitrat
Laktoz anhidr
Aerosil 200
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler
Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan uzakta, kuru yerde ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Opak PVC/PE/PVDC-Al folyo blister.
Kutuda, 10 ve 30 tabletlik blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
NOBEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
İnkılap Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : 216 - 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI
193/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 25.08.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 02.12.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ