

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRAMELL 15 mg / 1,5 ml İ.M. enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir ampul içindeki 1,5 ml steril enjeksiyonluk çözeltide etkin madde olarak 15 mg meloksikam bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 4,5 mg

Sodyum hidroksit 0,2 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, açık sarı çözelti, pratik olarak partikülsüz.

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

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde;

Yetişkinlerde tavsiye edilen doz, intramüsküler enjeksiyon halinde günde bir defa 15 mg'dır (1 ampul). Enjeksiyonluk çözelti intravenöz yolla verilmemelidir.

Günde 15 mg'lık doz aşılmamalıdır.

Yan etki riski yüksek olan hastalarda, günde 7,5 mg'lık (1/2 ampul) doz ile tedavi önerilir.

Enjeksiyonluk çözelti, başlangıç tedavisi için kullanılır. Gerek duyulursa hastalar birkaç gün sonra meloksikamın tablet formuna geçmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında günlük doz 7,5 mg'ı aşmamalıdır.

Çocuklarda kullanılacak dozaj henüz saptanmadığından bu ilaç yalnızca yetişkinlerde kullanılmalıdır.

Tedavi süresi 2–3 gündür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında günlük doz 7,5 mg'ı (1/2 ampul) aşmamalıdır. Böbrek yetmezliği hafif ile orta derece arasında hastalarda (yani 25 ml/dk üzerinde kreatinin klirensine sahip hastalarda) doz azaltımı gerekli değildir (diyalize edilemeyecek ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için bkz. bölüm 4.3.).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği derecesi hafif ile orta arasında doz azaltımı gerekli değildir (ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar için bkz. bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon:

GRAMELL 15 mg / 1,5 ml İ.M. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul, çocuklara ve 16 yaşından küçüklere uygulanamaz (bkz. bölüm 4.3.).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda günlük önerilen doz 7,5 mg'dır. Daha yüksek istenmeyen etki riski taşıyan hastalarda tedaviye günlük 7,5 mg (1/2 ampul) ile başlanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

GRAMELL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- GRAMELL'in 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.
 - Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğunda.
 - Diyaliz tedavisi görmeyen ağır böbrek yetmezliği hastalarında.
 - Ağır 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, ölümlle sonuçlanabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokart infarktüsü ve felç riskinin artmasına neden olabilirler. Bu risk kullanım süresi ile artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini taşıyan hastalar daha büyük risk altında olabilir.

Gastrointestinal Risk

NSAİ ilaçlar, ölümlle 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.

Birkaç günün sonunda herhangi bir iyileşme görülmediği takdirde, tedavinin klinik faydası tekrar 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 bulundurulmalıdır.

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.).

Meloksikam, 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.

Meloksikamın 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 NSAİİ 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 artırma olasılığı

olan diğ er ilaçları kullanması gereken hastalar için düşünölmelidir (bkz. aşağıdaki bilgiler ve bölüm 4.5.).

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

Heparin (küratif tedavi olarak ya da geriyatrik hastalarda kullanılan), varfarin gibi antikoagölanlar ve asetilsalisilik asit dahil antiinflamatuvar dozlarda (tek doz alımda ≥ 1 g ya da günlük toplam olarak ≥ 3 g) kullanılan diğ er NSAİ ilaçlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilen 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 aevlenebileceğ inden, 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 diğ er faktörler arasında eş zamanlı oral kortikosteroid ya da antikoagölan kullanımı, uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağık durumunun zayıf olması yer alır. Ölümcöl gastrointestinal olaylara ait spontan raporların çoğı yaşı ya da bünyesi zayıf hastalara aittir, bu nedenle bu popölasyon 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 şüphelenildiğı 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 düşünölmelidir.

Kardiyovasköler ve serebrovasköler etkiler:

NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiş olduğ undan, hipertansiyon veya hafif-orta dereceli konjestif kalp yetmezliğı 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.

GRAMELL 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. 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, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi bazıları ölümlü 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. Hastalar deri ile ilgili ciddi klinik tablolara ait işaretler ve semptomlar açısından bilgilendirilmelidir ve GRAMELL kullanımı, deri döküntüleri veya başka herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk görüldüğü anda kesilmelidir.

Karaciğer etkiler:

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 ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

GRAMELL 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) GRAMELL tedavisine son verilmelidir.

Hematolojik etkiler:

GRAMELL de dahil olmak üzere NSAİ ilaç alan hastalarda bazen anemi görülebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş gastrointestinal kan kaybı ya da eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. GRAMELL de 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 GRAMELL kullanan hastalar, dikkatle izlenmelidir.

Renal etkiler:

Uzun dönem NSAİİ kullanımı sonucunda renal papiller nekroz ve başka renal hasarlar gelişmiştir. Renal prostaglandinlerin, renal perfüzyonun idamesinde dengeleyici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Böyle hastalarda NSAİ ilaç uygulaması, prostaglandin formasyonunda ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da aşikar renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyon verme riski en yüksek olan hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

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.

Meloksikamın ilerlemiş renal hastalığı olan hastalarda kullanımı hakkında, kontrollü klinik çalışmalardan edinilmiş herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle meloksikamın böyle hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. Eğer meloksikam tedavisi başlatılmak zorundaysa, hastanın renal fonksiyonlarının yakın şekilde izlemi önerilir.

Anafilaktoit reaksiyonlar:

Diğer NSAİ ilaçlar ile de olduğu gibi meloksikama daha önceden bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoit reaksiyonlar gelişebilir. Meloksikam, 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 olduğu durumlarda acil yardım sağlanmalıdır.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİ ilaçlar arasında bronkospazm da

dahil olmak üzere çapraz reaktivite bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun mevcut olduğu hastalara meloksikam 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:

Hiperkalemi, diyabet ile ya da kalemiyi artırdığı bilinen eş zamanlı tedavi (bkz. bölüm 4.5.) ile gelişebilir. Böyle durumlarda potasyum değerlerinin düzenli kontrolü gerçekleştirilmelidir.

Laboratuvar testleri:

Çoğu NSAİ ilaçla olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz seviyelerinde, serum bilirübin veya diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışların yanı sıra serum kreatinini, kan üre azotu düzeylerinde yükselmeler ve başka laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir.

Ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmaksızın ortaya çıkabildiğinden, hekimler gastrointestinal kanamanın işaret ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönem NSAİ ilaç tedavisi görmekte olan hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da böbrek hastalıkları gelişimini gösteren klinik işaret veya semptomlar ortaya çıkarsa, sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü) oluşursa veya karaciğer test sonuçları anormal çıkmaya devam ederse ya da kötüleşirse meloksikam tedavisine son verilmelidir.

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 fertilitiyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda meloksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, meloksikam kullanımından da gebeliğin ileri dönemlerinde kaçınılmalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına yol açabilir (bkz. bölüm 4.6.).

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

- Farmakodinamik Etkileşimler:

Diğer NSAİ ilaçlar ve asetilsalisilik asit $\geq 3g/gün$:

Meloksikam asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulandığı takdirde, serbest meloksikamın klerensi değişmese de protein bağlanma oranı azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte asetilsalisilik asit dahil antiinflamatuvar dozlarda (tek doz alımda $\geq 1g$ ya da günlük toplam olarak $\geq 3 g$) 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 fonksiyonunun inhibisyonu ve gastroduodenal mukozanın hasara uğraması sonucu kanama riski artar. NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanlar 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 fonksiyonunun 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.).

Serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler):

NSAİ ilaçların antiplatelet etkisini arttırlar (seçici olmaksızın).

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler meloksikamın, bazı hastalarda furosemide 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 inhibitörü 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 nefrotoksitesisi, NSAİ ilaçlar tarafından renal prostaglandin aracılı etkiye bağlı olarak artabilir. Kombine tedavi boyunca renal fonksiyon ölçülmelidir. Özellikle yaşlılarda renal fonksiyonun dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

İntra uterin (rahim içi) araçlar:

NSAİ ilaçların rahim içi araçların etkisini azaltabildiği bildirilmiştir ancak kesin olarak onaylanmamıştır.

- 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.).

- 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.

Simetidin, digoksin ve antasitlerin eş zamanlı kullanımı ile klinik olarak ilişkili herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşmesi tayin edilmemiştir.

- Alkol/gıda ürünleri/bitkisel ürünler ile etkileşimler:

Alkol:

Gastrik mukozal iritasyon artabileceğinden alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gıda ürünleri/bitkisel ürünler ile etkileşimler:

Meloksikam tedavisi süresince alfalfa (adi yonca), anason, yaban mersini, fukus (bladder wrack), bromelin, kedi pençesi (cat's claw), kereviz, mayıs papatyası, kolyoz, kordiseps mantarı, dong quai (Çin melekotu/Angelica sinensis), çuha çiçeği, çemenotu, gümüşdüğme, sarımsak, zencefil, japoneriği (Ginkgo biloba), ginseng (Amerikan, Panax, Sibiryaya), üzüm çekirdeği, yeşil çay, guggul, at kestanesi tohumu, bayır turpu, meyan kökü, frenk inciri, çayır üçgülü (kırmızı yonca), reishi mantarı, SAME (S-adenozilmetionin), acemotu (melisa), zerdeçal, aksögüt içeren ürünler kullanılmamalıdır çünkü bütün bu ürünler ilave antiplatelet aktivite oluşturmaktadır.

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 fertilitiyi 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 düşünölmelidir.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler gebeliğin erken evresinde prostaglandin sentez inhibitörleri kullandıktan sonra düşükle sonuçlanma, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğunu düşöndürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için toplam risk %1'den az iken yaklaşık %1,5'e 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 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.

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. 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.

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 dönmesi ya da diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları olduğu 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 hastalığı (bkz. bölüm 4.4.) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta gastritler görülmüştür.

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 15197 hastayı kapsayan klinik denemelere dayanmaktadır.

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar haricindeki alerjik reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Duygu durum dalgalanmaları, kabuslar.

Bilinmiyor: Zihin karışıklığı durumu, dezoryantasyon.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Sersemlik, uykululuk hali.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme gibi görme bozuklukları, konjunktivit.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo.

Seyrek: Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar.

NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak kalp yetmezliği bildirilmiştir.

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 astma.

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.

Özellikle yaşlılarda gastrointestinal hemoraji, ülserasyon veya perforasyon bazen ağır ve öldürücü olabilir (bkz. bölüm 4.4.).

Hepato-biliyer 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.

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Sodyum ve su tutulması, 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 ekstremitte ödemini kapsayan ödem.

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 interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, nefrotik sendrom ve papiller nekroz bildirilmiştir.

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 anafilaktoid 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: M01AC06

Meloksikam, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Meloksikam intramüsküler uygulama sonrasında tamamen emilir. Oral alıma göre bağlı biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Bu nedenle intramüsküler uygulamadan oral tedaviye geçişte doz uyarlaması gerekli değildir. 15 mg'ın intramüsküler enjeksiyonundan sonra 1–6 saat içerisinde yaklaşık 1,6–1,8 mikrogram / litre plazma yoğunluğuna ulaşılır.

Dağılım:

Meloksikam çok güçlü şekilde plazma proteinlerine, özellikle de albümine (%99) bağlanır. Meloksikam kolayca sinoviyal sıvıya geçer ve orada plazmada bulunan değerlerin yarısına yakın yoğunluğa ulaşır. Dağılım hacmi düşüktür, yani intramüsküler veya intravasküler uygulama sonrası 11 litredir ve %7 ile %20 arasında standart sapma gösterir. Meloksikamın (7,5–15 mg arasındaki dozlarda) birden fazla oral uygulama sonrası dağılım hacmi yaklaşık 16 litre olup %11 ile %32 arasında değişkenlik katsayısına sahiptir.

Biyotransformasyon:

Meloksikam yaygın olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. İdrarda her biri farmakodinamik olarak inaktif olan dört farklı metabolit bulunmuştur. Ana metabolit 5'-karboksimeleksikam (dozun %60'ı), yine aynı şekilde düşük miktarda (dozun %9'u) atılımı gerçekleşen ara metabolit 5'-hidroksimetilmeloksikamın oksidasyonu ile ortaya çıkar. *In vitro* çalışmalar, düşük CYP 3A4 katkısı ile CYP 2C9'un önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Diğer iki metabolit (uygulanan dozun %16'sı ve %4'ü) muhtemelen hastanın peroksidaz etkinliği sorumludur.

Eliminasyon:

Meloksikam ağırlıklı olarak metabolit halinde atılır ve aynı parçalar halinde idrar ve dışkıda görünür. Günlük dozun %5'ten daha az kısmı değişmeden dışkı üzerinden atılır, idrar ile ise yalnızca ana maddenin kalıntıları atılır. Ortalama eliminasyon yarılama süresi oral, intramüsküler ve intravasküler uygulama sonrası 13 ile 25 saat arasında değişmektedir. Plazma klerensi tekli dozun oral, intravasküler ve rektal uygulaması sonrası yaklaşık 7–12 ml/dakikadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Meloksikam, 7,5 mg ile 15 mg arasında tedavi edici dozda oral veya intramüsküler uygulama sonucu lineer farmakokinetik özelliği gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Ne sınırlı karaciğer fonksiyonunun, ne de hafif ile orta derece arasındaki böbrek yetmezliğinin meloksikamın farmakokinetiği üzerinde kayda değer etkileri yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan kişilerin belirgin yüksek toplam klierensleri gözlemlenmiştir. Böbrek yetmezliğinin son evresindeki hastalarda bağlayıcı proteinlerde azalma görülmüştür. Böbrek yetmezliğinin son evresinde dağılım hacmi ve böylece proteinlere bağlı olmayan meloksikam yoğunlukları artabilir ve günlük doz 7,5 mg'ı aşmamalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Yaşlılarda kullanım:

Yaşlı erkekler genç erkekler gibi benzer orta derecede farmakokinetik parametreler göstermişlerdir. Yaşlı kadınlarda ise her iki cinsten genç kişilere göre yüksek AUC değerleri ve uzun eliminasyon yarılama süreleri gözlemlenmiştir. Plazma klierensi yaşlılarda gençlere göre hafif düşüktür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi çalışmalarda meloksikamın toksikolojik profilinin, diğer NSAİ ilaçları 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 dozlara 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 inhibitörleri için bilinen gestasyon sonundaki fetotoksik etki tanımlanmıştır. *In 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

Meglumin

Glikofurol

Poloxamer 188

Glisin

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3 adet 2 ml'lik şeffaf renkli Tip I cam ampul separatör içine alınır.

Her karton kutu, 1 adet kullanma talimatı ve 1 adet separatör içerir.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GMG Grand Medical İlaçları Ltd. Şti.

Esenler / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/517

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 22.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ