

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.) **AUROXICAM** (Meloxicam)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUROXICAM

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 15mg Μελοξικάμης

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Βραχείας διάρκειας συμπτωματική θεραπεία εξάρσεων της οστεοαρθρίτιδας
- Μακράς διάρκειας συμπτωματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορήγηση από το στόμα

- Οξείες εξάρσεις της οστεοαρθρίτιδας: 7,5 mg ημερησίως (μισό δισκίο των 15mg). Αν θεωρείται απαραίτητο, σε περίπτωση απουσίας βελτιώσεως, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg ημερησίως (1 δισκίο των 15mg).
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: 15mg ημερησίως (1 δισκίο των 15mg).

(Βλ. επίσης «ειδικοί πληθυσμοί»)

Ανάλογα με τη θεραπευτική απόκριση, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 7,5 mg/ημέρα (μισό δισκίο των 15mg).

ΝΑ ΜΗΝ ΥΠΕΡΒΑΙΝΕΤΑΙ Η ΔΟΣΗ ΤΩΝ 15mg ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ.

Η συνολική ημερήσια ποσότητα πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση μαζί με νερό ή άλλο υγρό κατά τη διάρκεια του γεύματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Παράγραφο 5.2):

Η συνιστώμενη δόση για μακράς διάρκειας θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 7,5 mg ημερησίως. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με δόση των 7,5 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2):

Σε ασθενείς με αιμοδιύλιση με σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg ημερησίως. Δε χρειάζεται μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (δηλ. ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη των 25ml/min). (Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που δεν επιδέχονται αιμοδιύλιση, βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δε χρειάζεται μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιά:

Το AUROXICAM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν κυκλοφορεί και σε άλλες δοσολογικές μορφές, οι οποίες μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν, χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. Λήμμα 4.4)

4.3. Αντενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία)
- Υπερευαισθησία στη μελοξικάμη ή σε ένα από τα έκδοχα ή υπερευαισθησία σε ουσίες με παρόμοια δράση, π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ασπιρίνη. Το AUROXICAM δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει άσθμα, ρινικούς πολύποδες, αγγειοοίδημα ή κνίδωση μετά τη χορήγηση ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ.
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αιμοκάθαρση.
- Γαστρεντερική αιμορραγία, αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές
- Σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

- Πρέπει να διερευνάται τυχόν ιστορικό οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή/και πεπτικού έλκους προς εξασφάλιση της πλήρους θεραπείας τους πριν την έναρξη της θεραπείας με meloxicam. Πρέπει να δίδεται η δέουσα προσοχή, ως θέμα ρουτίνας, στην πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με μελοξικάμη και με ιστορικό αυτού του τύπου.
- Ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα ή ιστορικό γαστρεντερικής νόσου (δηλ. ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) πρέπει να παρακολουθούνται για πεπτικές διαταραχές, ειδικά για γαστρεντερική αιμορραγία.
- Όπως με άλλα ΜΣΑΦ, γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση/ διάτρηση, σε σπάνιες περιπτώσεις με μοιραία κατάληξη, έχουν αναφερθεί με μελοξικάμη σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση/ διάτρηση, έχουν γενικά πιο σοβαρές επιπτώσεις στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).
- Αν συμβεί γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν μελοξικάμη το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.
- Η πιθανή εμφάνιση σοβαρών αντιδράσεων από το δέρμα και σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή, αντιδράσεων υπερευαισθησίας (δηλ. αναφυλακτικών αντιδράσεων) είναι γνωστό ότι παρατηρούνται με τη χορήγηση ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένων των οξικαμών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση μελοξικάμης πρέπει να διακόπτεται αμέσως και είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα ΜΣΑΦ, μπορεί να είναι η αιτία διάμεσου νεφρίτιδας,

- σπειραματονεφρίτιδας, νεκρωτικής θηλίτιδος ή νεφρωσικού συνδρόμου.
- Όπως και με τα πλείστα ΜΣΑΦ, έχουν αναφερθεί περιστασιακά αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού, αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού ή άλλων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αυξήσεις στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού και ουρίας αίματος και άλλες εργαστηριακές διαταραχές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι διαταραχές ήταν παροδικές και ελαφρές. Σε περίπτωση που μια τέτοια διαταραχή αποδειχθεί ότι είναι σημαντική ή επιμένει, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της μελοξικάμης και η περίπτωση να διερευνάται καταλλήλως.
 - Αύξηση νατρίου, καλίου και κατακράτηση ύδατος και παρέμβαση στη νατριοδιουρητική δράση των διουρητικών, που έχουν σαν επακόλουθο πιθανή επιδείνωση της κατάστασης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση, μπορεί να συμβούν με τη χορήγηση των ΜΣΑΦ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).
 - Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών, οι οποίες εμπλέκονται στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ροή αίματος και όγκο αίματος. Η χορήγηση ΜΣΑΦ σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη αντιρρόπησης λανθάνουσας νεφρικής ανεπάρκειας. Η νεφρική λειτουργία, όμως, επανέρχεται στην αρχική της κατάσταση όταν διακοπεί η θεραπεία. Αυτός ο κίνδυνος αφορά όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο ή νεφρική ανεπάρκεια, όπως και σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή έχουν υποβληθεί σε σοβαρή επέμβαση που έχει οδηγήσει σε υπογκαιμία. Στην περίπτωση αυτών των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η διούρηση και η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).
 - Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνά λιγότερο ανεκτές σε ηλικιωμένα, ευαίσθητα ή εξασθενημένα άτομα, η παρακολούθηση των οποίων θα πρέπει να εντείνεται. Όπως και στην περίπτωση άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους στους οποίους υπάρχει συχνά διαταραχή της νεφρικής, ηπατικής και καρδιακής λειτουργίας.
 - Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνεται σε περίπτωση ανεπαρκούς θεραπευτικού αποτελέσματος, ούτε πρέπει να προστίθεται στη θεραπεία άλλο ΜΣΑΦ, επειδή μπορεί να αυξηθεί η τοξικότητα, ενώ δεν έχει αποδειχθεί θεραπευτικό πλεονέκτημα. Σε απουσία βελτίωσης μετά από μερικές ημέρες, η κλινική ωφέλεια της θεραπείας πρέπει να επανεκτιμάται.
 - Η μελοξικάμη, όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να καλύψει συμπτώματα υποκείμενης λοιμώδους ασθένειας.
 - Η χρήση της μελοξικάμης, όπως και κάθε φαρμάκου που είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση κυκλοοξυγονάσης/προσταγλανδίνης, μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολία στη σύλληψη, ή που διερευνώνται για υπογονιμότητα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης μελοξικάμης.

Καρδιακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις: Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και / ή με ελαφρά έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και μακροχρόνιες θεραπείες), μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να αποκλεισθεί ένας τέτοιος κίνδυνος για την μελοξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και / ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με μελοξικάμη μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση του

θέματος. Παρόμοια θεώρηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (πχ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. Λήμμα 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό).

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και των σαλικυλικών (ακετυλοσαλικυλικό οξύ ≥ 3 g/d):

Η σύγχρονη χορήγηση διαφόρων ΜΣΑΦ, πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικού έλκους και γαστρεντερικής αιμορραγίας, μέσω συνεργικής δράσης. Δεν συνίσταται η ταυτόχρονη χορήγηση μελοξικάμης με άλλα ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Με διουρητικά:

Η θεραπεία με ΜΣΑΦ σχετίζεται με την πιθανότητα για οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς που είναι αφυδατωμένοι. Ασθενείς που λαμβάνουν μελοξικάμη και διουρητικά πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και η νεφρική τους λειτουργία να παρακολουθείται πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Με από του στόματος αντιπηκτικά:

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, μέσω αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και βλάβης στο γαστροδωδεκαδάκτυλο βλεννογόνο. Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με από του στόματος αντιπηκτικά δεν συνίσταται (βλ. παράγραφο 4.4). Αν είναι αδύνατο να αποφευχθεί ένας τέτοιος συνδυασμός, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του INR.

Με θρομβολυτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα:

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, μέσω αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και βλάβης στο γαστροδωδεκαδάκτυλο βλεννογόνο.

Με αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II:

Τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δόσεις >3 g/ημέρα) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II έχουν συνεργικό αποτέλεσμα στη μείωση της σπειραματικής διήθησης, το οποίο μπορεί να επιταθεί όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη. Όταν δίδεται στους ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς, αυτός ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια δρώντας απευθείας στη σπειραματική διήθηση. Συνίσταται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και τακτική ενυδάτωση του ασθενούς. Επιπρόσθετα, ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό τους αποτέλεσμα, οδηγώντας σε μειωμένη αποτελεσματικότητα (λόγω αναστολής των προσταγλανδινών με αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα).

Με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. βήτα-αποκλειστές):

Όπως και με τα προηγούμενα, μπορεί να εμφανισθεί μείωση της αντιυπερτασικής επίδρασης των βήτα αποκλειστών (λόγω αναστολής των προσταγλανδινών με αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα).

Κυκλοσπορίνη:

Η νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης μπορεί να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ με τη μεσολάβηση των νεφρικών προσταγλανδινών. Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία. Συνίσταται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής

λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

Ενδομήτριες συσκευές:

Τα ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί ότι μειώνουν την αποτελεσματικότητα των ενδομήτριων συσκευών. Μείωση της αποτελεσματικότητας των ενδομήτριων συσκευών από τα ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί αλλά χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης.

Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις (Επίδραση της μελοξικάμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων)

Με λίθιο:

Τα ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα (μέσω μείωσης της νεφρικής απέκκρισης του λιθίου), τα οποία μπορούν να φτάσουν σε τοξικές τιμές. Η ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και ΜΣΑΦ δεν συνίσταται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αυτός ο συνδυασμός είναι αναγκαίος, οι συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά την έναρξη της αγωγής, τη ρύθμιση και τη διακοπή της θεραπείας με μελοξικάμη.

Με μεθοτρεξάτη:

Τα ΜΣΑΦ μειώνουν τη σωληναριακή απέκκριση της μεθοτρεξάτης και έτσι αυξάνουν τη συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση μεθοτρεξάτης (πάνω από 15 mg εβδομαδιαίως) δεν συνίσταται η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης των ΜΣΑΦ με τη μεθοτρεξάτη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση που απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία, ο αριθμός των κυττάρων του αίματος και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται. Σε περίπτωση που τόσο τα ΜΣΑΦ όσο και η μεθοτρεξάτη λαμβάνονται εντός 3 ημερών πρέπει να δίνεται προσοχή διότι πιθανόν η συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα να αυξηθεί και να προκαλέσει αυξημένη τοξικότητα.

Παρόλο που η φαρμακοκινητική της μεθοτρεξάτης (15mg εβδομαδιαίως) δεν επηρεάστηκε ιδιαίτερα από τη σύγχρονη θεραπεία με μελοξικάμη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης μπορεί να επιταθεί από τη χορήγηση ΜΣΑΦ (δείτε παραπάνω) (βλ. παράγραφο 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (Επίδραση των άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της μελοξικάμης)

Χολεστυραμίνη

Η χολεστυραμίνη επιταχύνει την απομάκρυνση του meloxicam διακόπτοντας την εντεροηπατική κυκλοφορία έτσι ώστε η κάθαρση της μελοξικάμης αυξάνεται κατά 50% και ο χρόνος ημιζωής μειώνεται σε 13±3 ώρες. Αυτή η αλληλεπίδραση έχει κλινική σημασία.

Όταν η μελοξικάμη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αντιόξινα, σιμετιδίνη και διγοξίνη δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση σχετιζόμενη με την κλινική εικόνα.

4.6. Χορήγηση κατά τη κύηση και γαλουχία

Κύηση :

Σε ζώα, έχει αναφερθεί θανατηφόρος δράση στο έμβρυο σε δόσεις υψηλότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται κλινικά.

Συνίσταται να αποφεύγεται η χορήγηση της μελοξικάμης κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων της κύησης.

Κατά τους τελευταίους τρεις μήνες της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης των προσταγλανδινών πιθανόν να εκθέτουν το έμβρυο σε καρδιοπνευμονική (πνευμονική υπέρταση με πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου) και νεφρική τοξικότητα ή να αναστέλλουν τη σύσπαση της μήτρας. Η ενέργεια αυτή επί της μήτρας έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα δυστοκίας και παρατεινόμενο τοκετό στα ζώα. Επομένως, όλα τα ΜΣΑΦ αντενδείκνυνται οπωσδήποτε κατά τους τελευταίους 3 μήνες της κύησης.

Γαλουχία :

Τα ΜΣΑΦ διέρχονται στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό η χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, ως προληπτικό μέτρο, στις γυναίκες που θηλάζουν.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες για την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλα αυτά, με βάση το φαρμακοδυναμικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, υπάρχει πιθανότητα η μελοξικάμη να μην έχει ή να έχει αμελητέα επίδραση σε αυτές τις ικανότητες. Εν τούτοις, όταν εμφανισθούν διαταραχές οράσεως ή καρηβαρία, ίλιγγος ή άλλες διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα, συνιστάται η αποχή από την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

α) Γενική περιγραφή

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να συνδέονται αιτιολογικά με τη χορήγηση μελοξικάμης. Οι συχνότητες που παρουσιάζονται κατωτέρω βασίζονται στις αντίστοιχες συχνότητες σε κλινικές μελέτες ανεξάρτητα από οποιαδήποτε αιτιολογική σχέση. Οι πληροφορίες βασίζονται σε κλινικές μελέτες, στις οποίες έλαβαν μέρος 3750 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις 7,5 ή 15 mg μελοξικάμης δισκία ή καψάκια για μια περίοδο έως 18 μηνών (μέση διάρκεια θεραπείας 127 ημέρες).

Συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση της μελοξικάμης, οι οποίες εμφανίστηκαν ως αποτέλεσμα αναφορών που ελήφθησαν σε σχέση με τη χορήγηση του κυκλοφορούντος προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί με βάση κατηγορίες συχνότητων με χρήση των ακόλουθων όρων:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), Ασυνήθεις ($\geq 1/1000$, $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), πολύ σπάνιες ($<1/10000$).

β) Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος

Συχνές: Αναιμία

Ασυνήθεις: Διαταραχές των έμμορφων στοιχείων του αίματος: λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ακκοκιοκυτταραιμία (βλ. παράγραφο γ).

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αναφυλακτικές / Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες: Διαταραχές διάθεσης, αϋπνία και εφιάλτες

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία

Ασυνήθειες: Ίλιγγος, εμβοές, υπνηλία
Σπάνιες: Σύγχυση

Διαταραχές όρασης

Σπάνιες: Διαταραχές της όρασης, περιλαμβανομένου του θάμβους οράσεως

Διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας

Ασυνήθειες: Αίσθημα παλμών

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες), μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο – βλ. Λήμμα 4.4)

Διαταραχές των αγγείων

Σπάνιες: Έναρξη της πίεσης του αίματος (βλ. παράγραφο 4.4), εξάψεις

Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Σπάνιες: Έναρξη κρίσης άσθματος σε ορισμένα άτομα αλλεργικά στην ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Δυσπεψία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια.

Ασυνήθειες: Γαστρεντερική αιμορραγία, πεπτικά έλκη, οισοφαγίτιδα, στοματίτιδα

Σπάνιες: Γαστρεντερική διάτρηση, γαστρίτιδα, κολίτιδα

Τα πεπτικά έλκη, η διάτρηση ή η γαστρεντερική αιμορραγία, που ίσως εμφανιστούν, πιθανόν να είναι σοβαρά ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων

Ασυνήθειες: Παροδικές διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος (π.χ. αύξηση τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης)

Σπάνιες: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνά: Κνησμός, εξάνθημα

Ασυνήθειες: Κνίδωση

Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens – Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, πομφώδεις αντιδράσεις όπως πολύμορφο ερύθημα, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Νεφρικές διαταραχές και διαταραχές των ούρων

Ασυνήθειες: Διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων που διερευνούν τη νεφρική λειτουργία (δηλ. αύξηση της κρεατινίνης ή της ουρίας)

Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και διαταραχές συνθηκών θέσης χορήγησης

Συχνές: Οίδημα, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος των κάτω άκρων.

γ) Πληροφορίες που αφορούν μεμονωμένες σοβαρές και/ή συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ακκοκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μελοξικάμη και άλλα δυνητικά μυελοτοξικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5).

4.9. Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που ακολουθούν οξεία υπερδοσολογία με ΜΣΑΦ περιορίζονται συνήθως σε λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και επιγαστρικό άλγος, τα οποία είναι γενικώς αναστρέψιμα με υποστηρικτική θεραπεία. Μπορεί να παρουσιασθεί γαστρεντερική αιμορραγία. Βαριά δηλητηρίαση μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, αναπνευστική καταστολή, κόμα, σπασμούς, καρδιαγγειακή κατέρρευση και καρδιακή πάυση. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά από θεραπευτική λήψη ΜΣΑΦ και μπορεί να εμφανιστούν και μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης.

Μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης ενός ΜΣΑΦ, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Επιταχυνόμενη απομάκρυνση της μελοξικάμης με από του στόματος δόσεις 4 mg χολεστυραμίνης που δίδεται τρεις φορές ημερησίως επεδείχθηκε σε μια κλινική δοκιμή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μη Στεροειδής Αντιφλεγμονώδης Παράγοντας, Οξικάμη.
Κωδικός ATC: M01AC06

Η Μελοξικάμη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της οικογένειας των οξικαμών, με αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες.

Η αντιφλεγμονώδης δράση της Μελοξικάμης έχει αποδειχθεί σε κλασικά μοντέλα φλεγμονής. Όπως και στην περίπτωση άλλων φαρμάκων ΜΣΑΦ, ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Όμως, υπάρχει ένας τουλάχιστον μηχανισμός δράσης κοινός σε όλα τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου και του meloxicam): η αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών, γνωστών διαμεσολαβητών της φλεγμονής.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Απορρόφηση

Η μελοξικάμη απορροφάται εκτενώς από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που αντανακλάται στην υψηλή βιοδιαθεσιμότητα του, 89%, μετά από του στόματος χορήγηση (καψάκια). Τα δισκία, το πόσιμο εναιώρημα και τα καψάκια έχουν δείχθει βιοϊσοδύναμα. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης μελοξικάμης, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 2 ωρών με το εναιώρημα και εντός 5-6 ωρών με τις στερεές από του στόματος χορηγούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές (κάψουλες και δισκία).

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, οι συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης επιτεύχθηκαν εντός 3 ως 5 ημερών. Η χορήγηση μια φορά την ημέρα οδηγεί σε συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα με σχετικά μικρή διακύμανση μέγιστης και ελάχιστης συγκέντρωσης σε εύρος 0,4 – 1,0 μg/ml για τη δόση των 7,5 mg και 0,8 – 2,0 μg/ml για τη δόση των 15 mg (C_{min} και C_{max} στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αντίστοιχα). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μελοξικάμης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται σε πέντε με έξι ώρες για τα δισκία, τα καψάκια και το πόσιμο εναιώρημα. Συνεχής θεραπεία για περιόδους μεγαλύτερες από ένα χρόνο έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις φαρμάκου όμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν επιτεύχθηκε αρχικά η σταθεροποιημένη κατάσταση. Η έκταση της απορρόφησης του meloxicam μετά από χορήγηση από το στόμα δε μεταβάλλεται από την ταυτόχρονη χορήγηση τροφής.

Κατανομή

Η μελοξικάμη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη (99%). Η μελοξικάμη εισέρχεται εύκολα στο αρθρικό υγρό για να δώσει συγκεντρώσεις

περίπου μισές από αυτές του πλάσματος.

Ο όγκος κατανομής είναι χαμηλός, κατά μέσο όρο 11L. Η διαφορά μεταξύ των ατόμων είναι της τάξης του 30 – 40 %.

Βιομετατροπή

Η μελοξικάμη υπόκειται σε εκτεταμένη ηπατική βιομετατροπή. Στα ούρα έχουν ταυτοποιηθεί τέσσερις διαφορετικοί μεταβολίτες της μελοξικάμης, που είναι φαρμακοδυναμικά ανενεργοί. Ο κύριος μεταβολίτης, η 5'-καρβοξυμελοξικάμη (60% της δόσης), σχηματίζεται με οξείδωση ενός ενδιάμεσου μεταβολίτη, της 5'-υδροξυμεθυλομελοξικάμης, που επίσης αποβάλλεται στα ούρα σε μικρότερο όμως ποσοστό (9% της δόσης). Μελέτες in vitro δείχνουν ότι το CYP 2C9 παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη μεταβολική οδό, με μικρή συμβολή του ισοενζύμου CYP 3A4. Η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης του ασθενούς είναι πιθανόν αντίστοιχα υπεύθυνη για τους άλλους δύο μεταβολίτες, που αντιστοιχούν στο 16% και 4% της χορηγούμενης δόσης.

Απομάκρυνση

Η μελοξικάμη απομακρύνεται πρωτίστως με τη μορφή μεταβολιτών και εμφανίζεται σε ίδιο ποσοστό στα ούρα και στα κόπρανα. Λιγότερο από 5% της ημερήσιας δόσης απομακρύνεται αμετάβλητο στα κόπρανα, ενώ στα ούρα εμφανίζονται μόνο ίχνη του μητρικού μορίου.

Η μέση ημιπερίοδος ζωής είναι περίπου 20 ώρες. Η ολική κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 8mL/min.

Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Η μελοξικάμη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική για το εύρος των θεραπευτικών δόσεων 7,5 mg – 15 mg μετά από ενδομυϊκή χορήγηση ή χορήγηση από το στόμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική / νεφρική ανεπάρκεια

Ούτε η ηπατική ούτε η ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μελοξικάμης. Σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ο όγκος κατανομής είναι αυξημένος και η ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η μέση κάθαρση από το πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ηλικιωμένα άτομα ήταν ελαφρά χαμηλότερη από αυτήν που αναφέρθηκε για νεότερα άτομα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας (τοξικολογικές ιδιότητες)

Η τοξικολογική εικόνα της μελοξικάμης, όπως προκύπτει από προκλινικές μελέτες, είναι ίδια με εκείνη των ΜΣΑΦ: γαστρεντερικά έλκη και διαβρώσεις, νέκρωση των νεφρικών θηλών σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης σε δύο είδη ζώων.

Μελέτες κατά την αναπαραγωγή με από του στόματος χορήγηση σε επίμυες έδειξαν μείωση των ωορρηξιών και αναστολή της εμφύτευσης και εμβρυοτοξικές επιδράσεις (αύξηση των αποβολών) σε τοξικά για τις μητέρες επίπεδα δόσεων της τάξεως του 1 mg/kg και υψηλότερα.

Τα σχετικά επίπεδα δόσεων υπερβαίνουν την κλινική δόση (7,5-15 mg) κατά ένα συντελεστή 10 έως 5 φορές σε βάση δόσης mg/kg (για άτομο 75 kg). Οι εμβρυοτοξικές επιδράσεις στο τέλος της κύησης, κοινές για όλους τους αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών, έχουν περιγραφεί. Καμία ένδειξη για οποιαδήποτε μεταλλαξιογόνο επίδραση δε βρέθηκε, είτε είναι in vitro είτε in vivo. Κανένας κίνδυνος καρκινογένεσης δε βρέθηκε σε επίμυες και μύες σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες αυτών που χρησιμοποιούνται κλινικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων:

Sodium Citrate Dihydrate, Lactose Monohydrate, Cellulose Microcrystalline, Povidone, Colloidal Silicon Dioxide, Crospovidone, Magnesium Stearate.

6.2. Ασυμβατότητες:

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής:

Η διάρκεια ζωής του σωστά διατηρημένου προϊόντος είναι 36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15-25 °C) και σε χώρο όπου δεν υπάρχει υγρασία.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί από λιθογραφημένο χαρτόνι, το οποίο περιέχει 10 δισκία των 15mg το κάθε ένα μέσα σε έξι blister, μαζί με το φύλλο οδηγιών,

BT x 30 TABS (BLIST 3x10).

BT x 60 TABS (BLIST 6x10).

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

AURORA PHARMACEUTICALS A.E.

Έβρου 4 και Μεσσηνίας 2

15344, Γέρακας Αττικής

Τηλ: 210 6135564

Fax: 210 6132467

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

29393/2-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ Ή ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

30-3-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

5-10-2007