

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mexilon 15 mg/1,5 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 mg μελοξικάμης
Μία φύσιγγα με 1,5 ml διαλύματος περιέχει 15 mg μελοξικάμης στη μορφή ενολικού άλατος το οποίο σχηματίζεται *in situ* κατά τη διαδικασία παρασκευής.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα των 1,5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Το Mexilon είναι κίτρινο διάλυμα με πρασινωπή χροιά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Βραχείας διάρκειας συμπτωματική θεραπεία των οξείων εξάρσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, όταν δεν είναι κατάλληλοι άλλοι τρόποι χορήγησης. Το ενέσιμο διάλυμα Mexilon ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μία ένεση των 15 mg, μία φορά την ημέρα

ΝΑ ΜΗΝ ΥΠΕΡΒΑΙΝΕΤΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΩΝ 15 mg/ ημερησίως

Η θεραπεία θα πρέπει κανονικά να περιορίζεται σε μία ένεση κατά την έναρξη της θεραπείας με μέγιστη παράταση στις 2 έως 3 ημέρες σε αιτιολογημένες εξαιρετικές περιπτώσεις (δηλαδή όταν δεν είναι εφικτή η χορήγηση με άλλους τρόπους). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρότερη διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ανάγκη του ασθενούς για ανακούφιση από τα συμπτώματα και η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμούνται περιοδικά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2):

Η συνιστώμενη δόση για ηλικιωμένους ασθενείς 7,5 mg ημερησίως (μισή φύσιγγα των 1,5 ml) (βλ. επίσης και παραγράφους 4.2 «Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και 4.4).

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4):

Σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων, π.χ. με ιστορικό ασθενειών του γαστρεντερικού ή παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά με δόση 7,5 mg ημερησίως (μισή φύσιγγα των 1,5 ml).

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2):

Αυτό το φάρμακο δεν ενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που δεν επιδέχονται αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg ημερησίως (μισή φύσιγγα των 1,5ml).

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 δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2):

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

Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Mexilon 15 mg/1,5 ml ενέσιμο διάλυμα αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης Για ενδομυϊκή χρήση

Το ενέσιμο διάλυμα Mexilon 15 mg / 1.5 ml χορηγείται με βαθιά ενδομυϊκή ένεση στο άνω, έξω τεταρτημόριο του γλουτού, χρησιμοποιώντας αυστηρά άσηπτη τεχνική. Σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης χορήγησης, συνιστάται να εναλλάσσεται η αριστερή με τη δεξιά πλευρά. Πριν από την ένεση είναι σημαντικό να ελέγχεται ότι η άκρη της βελόνας δεν βρίσκεται σε αγγείο.

Η ένεση πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση δυνατού πόνου κατά τη διάρκεια της ένεσης .

Όταν υπάρχει ενδοπρόσθεση ισχίου, η ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται στην άλλη πλευρά.

Για συνέχιση της θεραπείας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η από του στόματος χορήγηση (δισκία).

4.3. Αντενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6 «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία»)
- παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών
- υπερευαισθησία σε ουσίες με παρόμοια δράση, π.χ μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ΜΣΑΦ, ασπιρίνη. Η μελοξικάμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει άσθμα, ρινικούς πολύποδες, αγγειοοίδημα ή κνίδωση μετά τη χορήγηση ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ
- ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή εξέλκωση που σχετίζεται με προηγούμενη αγωγή με ΜΣΑΦ
- ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα ευκρινή επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλκωσης ή αιμορραγίας)
- σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αιμοκάθαρση.
- γαστρεντερική αιμορραγία, ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές.
- διαταραχές αιμόστασης ή ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά (αντένδειξη που σχετίζεται με τη οδό χορήγησης)
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνεται στην περίπτωση μη αποτελεσματικής θεραπευτικής δράσης ούτε θα πρέπει να προστίθεται κάποιο άλλο ΜΣΑΦ στη θεραπευτική αγωγή γιατί μπορεί να αυξηθεί η τοξικότητα ενώ το θεραπευτικό όφελος δεν είναι τεκμηριωμένο. Η συγχορήγηση του Mexilon με ΜΣΑΦ περιλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η μελοξικάμη δεν είναι κατάλληλη για την αγωγή ασθενών που χρειάζονται ανακούφιση από οξύ πόνο.

Στην απουσία βελτίωσης μετά από αρκετές ημέρες, το κλινικό όφελος της αγωγής θα πρέπει να επανεκτιμάται.

Πρέπει να διερευνάται τυχόν ιστορικό οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή/και πεπτικού έλκους προς εξασφάλιση της πλήρους θεραπείας τους πριν την έναρξη θεραπείας με

μελοξικάμη. Συστηματικά πρέπει να ελέγχεται η πιθανότητα υποτροπής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με μελοξικάμη και με ιστορικό αυτού του τύπου.

Δράσεις στο γαστρεντερικό

Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, η οποία μπορεί να έχει μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης είναι υψηλότερος με τη χρήση αυξανόμενων δόσεων ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ειδικότερα εάν υπήρχε επιπλοκή με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3) και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση. Η συνδυασμένη αγωγή με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για τους ασθενείς που τους συγχωρηγείται χαμηλή δόση ασπιρίνης, ή άλλα φάρμακα που μπορεί πιθανά να αυξήσουν τον κίνδυνο από το γαστρεντερικό (βλ. παρακάτω και 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ειδικότερα εάν είναι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε μη συνήθη κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία) κυρίως στα αρχικά στάδια της αγωγής.

Δε συνιστάται ο συνδυασμός με μελοξικάμη σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως σε περίπτωση αγωγής με ηπαρίνη ή σε χορήγηση ηπαρίνης σε γηριατρικούς ασθενείς, άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ χορηγούμενα σε δόσεις ≥ 500 mg ως μονή δόση ή ≥ 3 g ως συνολική ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν η γαστρεντερική αιμορραγία ή η εξέλκωση συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Mexilon, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου (ελκώδη κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και /ή με ήπια έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στην αρχική κατάσταση σε ασθενείς σε κίνδυνο και ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με μελοξικάμη.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της μελοξικάμης (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορούν να συσχετίζονται 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 τη μελοξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο, και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με μελοξικάμη μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος. Παρόμοια εξέταση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη πιο μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής ασθένειας (π.χ υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, καπνιστές).

Αντιδράσεις από το δέρμα

Με τη χρήση της μελοξικάμης έχουν αναφερθεί οι απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) είναι μέσα στις πρώτες εβδομάδες της αγωγής. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα ή σημεία συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) (π.χ. προοδευτικό δερματικό εξάνθημα συχνά με φλύκταινες ή βλάβες των βλεννογόνων), η αγωγή με μελοξικάμη πρέπει να διακοπεί. Τα καλύτερα αποτελέσματα αντιμετώπισης του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) εμφανίζονται από την πρόωρη διάγνωση και την άμεση διακοπή οποιουδήποτε ύποπτου φαρμάκου. Η πρόωρη διακοπή συσχετίζεται με μια καλύτερη πρόγνωση. Εάν ο ασθενής εμφάνισε σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) με τη χρήση της μελοξικάμης, η αγωγή με μελοξικάμη δεν πρέπει να αρχίσει εκ νέου σε αυτόν τον ασθενή σε καμία περίπτωση.

Παράμετροι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας

Όπως και με τα πλείστα ΜΣΑΦ, έχουν αναφερθεί περιστασιακά αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού, της χολερυθρίνης ορού ή άλλων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και της κρεατινίνης ορού και της ουρίας αίματος, και άλλες εργαστηριακές διαταραχές. Στην πλειονότητα αυτών 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 να διενεργούνται οι κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις.

Λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια

Τα ΜΣΑΦ, μέσω αναστολής της αγγειοδιασταλτικής δράσης των νεφρικών προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσουν λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια μειώνοντας τη σπειραματική διήθηση.

Αυτό το ανεπιθύμητο συμβάν είναι δόσοεξαρτώμενο. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένου του όγκου διούρησης, κατά την έναρξη της αγωγής ή μετά από αύξηση της δόσης, σε ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Ηλικιωμένοι
- Ταυτόχρονη αγωγή με φάρμακα όπως αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II, σαρτάνες, διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- Υποογκαιμία (οποιασδήποτε αιτιολογίας)
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Νεφροπάθεια Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

– Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (αλβουμίνη ορού < 25 g/l ή βαθμολογία κατά Child-Pugh ≥ 10).

Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ΜΣΑΦ μπορεί να είναι η αιτία διάμεσης νεφρίτιδας, σπειραματονεφρίτιδας, νέκρωση μυελώδους μοίρας νεφρών ή νεφρωσικού συνδρόμου.

Η δόση της μελοξικάμης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση δε θα πρέπει να είναι υψηλότερη από 7,5 mg. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 25 ml/min).

Κατακράτηση νατρίου, καλίου και ύδατος

Αύξηση νατρίου, καλίου και κατακράτηση ύδατος, και παρεμβολή στις νατριοδιουρητικές δράσεις των διουρητικών μπορεί να συμβούν με τα ΜΣΑΦ. Επιπρόσθετα, μπορεί να συμβεί μείωση της αντιυπερτασικής δράσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση μπορεί να αναμένονται ή να επιδεινωθούν σε επιρρεπείς ασθενείς ως αποτέλεσμα. Επομένως, η κλινική παρακολούθηση είναι απαραίτητη στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3).

Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί από διαβήτη ή ταυτόχρονη αγωγή η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει το κάλιο του αίματος (βλ. παράγραφο 4.5). Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά οι τιμές του καλίου.

Συνδυασμός με πεμετρεξέδη

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν πεμετρεξέδη, η μελοξικάμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν, την ημέρα της χορήγησης πεμετρεξέδης και τουλάχιστον 2 ημέρες μετά (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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 ΜΣΑΦ, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους στους οποίους υπάρχει συχνά διαταραχή της νεφρικής, ηπατικής και καρδιακής λειτουργίας. Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάρρηξη οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Η μελοξικάμη, όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα μιας υποκείμενης λοιμώδους ασθένειας.

Όπως και στην περίπτωση άλλων ΜΣΑΦ, τα οποία χορηγούνται ενδομυϊκά, μπορεί να εμφανιστούν αποστήματα και νέκρωση στο σημείο της ένεσης.

Η χρήση της μελοξικάμης μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη γυναικεία γονιμότητα και δε συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολία στη σύλληψη, ή που διερευνώνται για στειρότητα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης της μελοξικάμης (βλ. παράγραφο 4.6).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα των 1,5ml, δηλ. είναι πρακτικά ελεύθερο νατρίου.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κίνδυνοι σχετιζόμενοι με υπερκαλιαιμία:

Συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες ενδέχεται να προάγουν υπερκαλιαιμία: άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ηπαρίνες (χαμηλού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένες), κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και τριμεθοπρίμη.

Η έναρξη της υπερκαλιαιμίας μπορεί να βασίζεται στην ύπαρξη συσχετιζόμενων παραγόντων.

Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται όταν τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά προϊόντα συγχωρηγούνται με μελοξικάμη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:

Με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο-4.4) με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ακετυλοσαλικυλικό οξύ χορηγούμενα σε δόσεις ≥ 500 mg ως μονή δόση ή ≥ 3 g ως συνολική ημερήσια δόση δε συνιστάται.

Κορτικοστεροειδή (π.χ. Γλυκοκορτικοειδή):

Η ταυτόχρονη χορήγηση με κορτικοστεροειδή απαιτεί προσοχή λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας ή γαστρεντερικού έλκους.

Αντιπηκτικά ή ηπαρίνη:

Συγκριτικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μέσω αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και βλάβης στο γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιτείνουν τις δράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με αντιπηκτικά ή ηπαρίνη χορηγούμενα σε γηριατρικούς ασθενείς ή σε δόσεις στα πλαίσια αγωγής δε συνιστάται. Εξαιτίας της ενδομυϊκής χορήγησης, το Mexilon ενέσιμο διάλυμα αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιπηκτικά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σε άλλες περιπτώσεις (π.χ. δόσεις πρόληψης) χρήσης ηπαρίνης είναι απαραίτητο να επιδεικνύεται προσοχή λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Θρομβολυτικά και αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα:

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

Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs):

Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ και Ανταγωνιστές Αγγειοτενσίνης-II:

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένους ασθενείς με κατεσταλμένη

νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από έναρξη ταυτόχρονης αγωγής και κατόπιν περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (π.χ. β-αποκλειστές):

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

Αναστολείς καλσινευρίνης (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους):

Η νεφροτοξικότητα των αναστολέων της καλσινευρίνης μπορεί να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ με τη μεσολάβηση των δράσεων των νεφρικών προσταγλανδινών. Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

Δεφερασιρόξη:

Η συγχορήγηση μελοξικάμης με δεφερασιρόξη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνδυάζονται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (Επίδραση της μελοξικάμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων)

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 συνιστάται (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.

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 υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης (πάνω από 15 mg εβδομαδιαίως) δεν συνιστάται 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 διαταραχή νεφρικής λειτουργίας. 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 (15 mg 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).

Πεμετρεξέδη:

Για τη συγχρόνηση μελοξικάμης με πεμετρεξέδη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min, η χορήγηση μελοξικάμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για 5 ημέρες πριν, την ημέρα της χορήγησης πεμετρεξέδης και 2 ημέρες μετά. Εάν αυτός ο συνδυασμός της μελοξικάμης με την πεμετρεξέδη είναι αναγκαίος, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα για μυελοκαταστολή και γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 45 ml/min) η συγχρόνηση μελοξικάμης με πεμετρεξέδη δε συνιστάται.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης \geq 80 ml/min), δόσεις των 15 mg μελοξικάμης μπορεί να μειώσουν την αποβολή της πεμετρεξέδης και, κατά συνέπεια, να αυξήσουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών της πεμετρεξέδης. Ως εκ τούτου, προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν συγχորηθούνται 15 mg μελοξικάμης με πεμετρεξέδη σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης \geq 80 ml/min).

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

Χολεστυραμίνη

Η χολεστυραμίνη επιταχύνει την απομάκρυνση της μελοξικάμης 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.

Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις: Επίδραση του συνδυασμού μελοξικάμης και άλλων φαρμάκων στην φαρμακοκινητική

Από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά (σουλφονουλουρίες, νατεγλινίδη)

Η μελοξικάμη αποβάλλεται από τον οργανισμό σχεδόν εξ' ολοκλήρου μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, τα δύο τρίτα περίπου του οποίου πραγματοποιούνται μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) P450 (κύρια οδός CYP 2C9 και δευτερεύουσα οδός CYP 3A4) και το ένα τρίτο μέσω άλλων οδών όπως της οξειδωσης της υπεροξειδάσης. Το ενδεχόμενο φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συγχρόνηση μελοξικάμης και φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή μεταβολίζονται μέσω των οδών CYP 2C9 και/ή CYP 3A4. Αλληλεπιδράσεις μέσω της οδού CYP 2C9 μπορεί να αναμένονται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά (σουλφονουλουρίες, νατεγλινίδη), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα των φαρμάκων αυτών και της μελοξικάμης στο πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα μελοξικάμη και σουλφονουλουρίες ή νατεγλινίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπογλυκαιμία.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την κύηση και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακή δυσπλασία και γαστροσχισση μετά από χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τα αρχικά στάδια της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσπλασία αυξήθηκε από λιγότερο από 1 % σε περίπου 1,5 %. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε πειραματόζωα, χορήγηση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει δείχθει ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, αυξημένα συμβάντα διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχουν αναφερθεί σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας σύνθεσης προσταγλανδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δευτέρου τριμήνου της κύησης, η μελοξικάμη δε θα πρέπει να χορηγείται εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο. Αν η μελοξικάμη χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δευτέρου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό πιο χαμηλή και η διάρκεια της αγωγής όσο το δυνατό πιο βραχεία.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

*το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλιση του Βοτάλλειου πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο

*τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια αντισυσσωρευτική δράση η οποία μπορεί να συμβεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας η οποία οδηγεί σε καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό

Συνεπώς, η μελοξικάμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Θηλασμός

Παρόλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένη εμπειρία με τη μελοξικάμη στους ανθρώπους, τα ΜΣΑΦ είναι γνωστό ότι περνούν στο μητρικό γάλα. Η μελοξικάμη έχει βρεθεί στο

γάλα ζώων που θηλάζουν Ως εκ τούτου, η χορήγηση σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να αποφεύγεται.

Γονιμότητα

Η χρήση της μελοξικάμης, όπως και οποιουδήποτε φαρμάκου που είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/ προσταγλανδίνης, μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη γυναικεία γονιμότητα και δε συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Ως εκ τούτου, σε γυναίκες που έχουν δυσκολία να συλλάβουν ή που διερευνώνται για στειρότητα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της μελοξικάμης.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την επίδραση στην 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 ασήμαντη επίδραση σε αυτές τις ικανότητες. Εν τούτοις, όταν εμφανισθούν διαταραχές οράσεως συμπεριλαμβανομένης της θολής όρασης, ζάλη, καρηβαρία, ίλιγγος ή άλλες διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα, συνιστάται η αποχή από την οδήγηση και από το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενική Περιγραφή

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες» υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε θεραπείες μακράς διάρκειας) μπορεί να συσχετίζεται με ένα ελαφρά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως. Μπορεί να συμβούν πεπτικά έλκη, διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μερικές φορές με μοιραία κατάληξη, ειδικότερα στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4). Ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, έξαρση κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλ. παράγραφο 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγησή τους. Λιγότερα συχνά, έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs): έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται κατωτέρω βασίζονται στις αντίστοιχες συχνότητες των αναφερθέντων ανεπιθύμητων συμβάντων σε 27 κλινικές μελέτες με διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 14 ημέρες. Οι πληροφορίες βασίζονται σε κλινικές μελέτες, στις οποίες έλαβαν μέρος 15.197 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος δόσεις 7,5 ή 15mg μελοξικάμης δισκία ή καψάκια για περίοδο έως και ένα έτος.

Συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν ως αποτέλεσμα αναφορών που ελήφθησαν σε σχέση με τη χρήση του κυκλοφορούντος προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί με βάση κατηγορίες συχνότητας με χρήση των ακόλουθων κανόνων:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

β) Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναιμία

Σπάνιες: Μη φυσιολογική εξέταση αίματος (συμπεριλαμβάνει διαταραχή του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων), λευκοπενία, θρομβοπενία

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο γ).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Αλλεργικές αντιδράσεις εκτός από αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Μη γνωστής συχνότητας: Αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες: Διαταραχές διάθεσης, εφιάλτες

Μη γνωστής συχνότητας: Συγχυτική κατάσταση, απώλεια αίσθησης προσανατολισμού

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Ζάλη, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Διαταραχές της όρασης, υπερλαμβανομένου του θάμβους οράσεως, επιπεφυκίτιδα

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Ίλιγγος

Σπάνιες: Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Αίσθημα παλμών

Έχει αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια σε συσχέτιση με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4), εξάψεις

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: Κρίση άσθματος σε άτομα αλλεργικά στην ασπιρίνη ή άλλα ΜΣΑΦ

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Γαστρεντερικές διαταραχές όπως δυσπεψία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια

Όχι συχνές: Μικροσκοπική ή μακροσκοπική γαστρεντερική αιμορραγία, στοματίτιδα, γαστρίτιδα, ερυγές

Σπάνιες: Κολίτιδα γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, οισοφαγίτιδα

Πολύ σπάνιες: Γαστρεντερική διάτρηση

Μη γνωστής συχνότητας: Παγκρεατίτιδα

Η γαστρεντερική αιμορραγία, τα έλκη ή η διάτρηση, μπορεί κάποιες φορές να είναι σοβαρά και πιθανώς μοιραία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας (π.χ. αυξημένες τρανσαμινάσες ή χολερυθρίνη)

Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι Συχνές: Αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα

Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens – Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κνίδωση

Πολύ σπάνιες: Πομφολυγώδης δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα

Μη γνωστής συχνότητας: Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.5), μη φυσιολογικός έλεγχος νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη ορού και/ή ουρία ορού).

Πολύ σπάνιες: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. Παράγραφο 4.4).

Αναπαραγωγικό σύστημα και παθήσεις του μαστού

Μη γνωστής συχνότητας: Στειρότητα στις γυναίκες, καθυστέρηση της ωορρηξίας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Μάζα της θέσης ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης.

Όχι συχνές: Οίδημα, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος των κάτω άκρων.

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

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

δ) Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν έχουν παρατηρηθεί ακόμα με αυτό το προϊόν, αλλά γενικώς αποδίδονται σε άλλες ουσίες της ίδιας κατηγορίας

Οργανική νεφρική βλάβη, η οποία πιθανώς να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια: έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης νεφρίτιδας, οξείας σωληναριακής νέκρωσης, νεφρωσικού συνδρόμου και νέκρωσης νεφρικής θηλής (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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, κώμα, σπασμούς, καρδιαγγειακή κατέρρευση και καρδιακή παύση. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά από θεραπευτική λήψη ΜΣΑΦ και μπορεί να εμφανιστούν και μετά από υπερδοσολογία.

Αγωγή

Μετά από υπερδοσολογία ενός ΜΣΑΦ, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Επιταχυνόμενη απομάκρυνση της μελοξικάμης με από του στόματος δόσεις 4 gr χολεστυραμίνης που δίδεται τρεις φορές ημερησίως επιδείχθηκε σε μια κλινική δοκιμή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, Οξικάμες

Κωδικός ATC: M01AC06

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

Η αντιφλεγμονώδης δράση της μελοξικάμης έχει αποδειχθεί σε κλασσικά μοντέλα φλεγμονής. Όπως και στην περίπτωση άλλων φαρμάκων ΜΣΑΦ, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός. Όμως υπάρχει ένας τουλάχιστον

μηχανισμός δράσης κοινός σε όλα τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της μελοξικάμης): η αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών, γνωστών διαμεσολαβητών της φλεγμονής.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μελοξικάμη απορροφάται πλήρως μετά από ενδομυϊκή χορήγηση. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα όταν συγκρίθηκε με τις χορηγούμενες από το στόμα μορφές ήταν σχεδόν 100%. Κατά συνέπεια, δεν είναι αναγκαία η τροποποίηση της δόσης για μετάβαση από την ενδομυϊκή χορήγηση σε χορήγηση από το στόμα. Μετά από χορήγηση 15 mg ενδομυϊκά, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν περίπου 1,6 – 1,8 µg/l και επιτεύχθηκαν σε 1 – 6 ώρες.

Κατανομή

Η μελοξικάμη συνδέεται πολύ 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, δηλαδή περίπου 11L μετά από ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση και εμφανίζει διαφορά μεταξύ των ατόμων είναι της τάξης του 7 - 20%. Ο όγκος κατανομής μετά από χορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων μελοξικάμης (7,5 mg έως 15 mg) είναι περίπου 16 L με συντελεστές μεταβλητότητας που κυμαίνονται από 11 έως 32 %.

Βιομετασχηματισμός

Η μελοξικάμη υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό βιομετασχηματισμό. 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 CYP2C9 παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη μεταβολική οδό, με μικρή συμβολή του ισοενζύμου CYP3A4. Η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης του ασθενούς, είναι πιθανόν αντίστοιχα υπεύθυνη για τους άλλους δύο μεταβολίτες, που αντιστοιχούν στο 16% και 4% της χορηγούμενης δόσης.

Αποβολή

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 κυμαίνεται μεταξύ 13 και 25 ωρών, μετά από του στόματος, ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση. Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 7-12 mL/min μετά από μονές δόσεις χορηγούμενες από του στόματος, ενδοφλέβια ή από το ορθό.

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

Ασθενείς με ηπατική / νεφρική ανεπάρκεια

Ούτε η ηπατική ούτε η ήπια με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έχει ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μελοξικάμης. Άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν σημαντικά υψηλότερη συνολική κάθαρση του φαρμάκου. Μια μειωμένη πρωτεϊνική σύνδεση παρατηρείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η αύξηση στον όγκο κατανομής μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερης μελοξικάμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Ηλικιωμένοι

Τα ηλικιωμένα άρρενα άτομα επέδειξαν παρόμοιες μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε σύγκριση με αυτές νέων αρρένων ατόμων. Ηλικιωμένα θήλεα άτομα επέδειξαν υψηλότερες τιμές AUC και μεγαλύτερους χρόνους ημιζωής αποβολής σε σύγκριση με αυτά νέων ατόμων και των δύο φύλων. Η μέση κάθαρση από το πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ηλικιωμένα άτομα ήταν ελαφρά χαμηλότερη από αυτήν που αναφέρθηκε για νεότερα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 1mg/kg και υψηλότερα. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε επίμυες και κόνικλους δεν απεκάλυψαν τερατογονικότητα σε από του στόματος δόσεις μέχρι 4 mg/kg σε επίμυες και 80 mg/kg σε κόνικλους.

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. Μη-κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μελοξικάμη μπορεί να βρεθεί στο γάλα ζώων που θηλάζουν. Καμία ένδειξη για οποιαδήποτε μεταλλαξιογόνο επίδραση δεν βρέθηκε, είτε *in vitro* είτε *in vivo*. Κανένας κίνδυνος καρκινογένεσης δε βρέθηκε σε επίμυες και μύες σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες αυτών που χρησιμοποιούνται κλινικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Μεγλουμίνη,
Γλυκοφουρόλη,
Πολοξαμερή 188,
Χλωριούχο νάτριο,
Γλυκίνη,
Υδροξείδιο του νατρίου,
Ενέσιμο ύδωρ.

6.2. Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

6.3. Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε τις φύσιγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,5 ml σε φύσιγγα των 2 ml (γυαλί τύπου I, άχρωμο). Κουτί των 5 φύσιγγων.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Μόνο για μια χρήση. Μετά το άνοιγμα μιας φύσιγγας, το διάλυμα που δεν χορηγείται πρέπει να απορρίπτεται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDICUS A.E.,
Βαλαωρίτου 10,
144 52 Μεταμόρφωση Αττικής,
T: 210 281 9431

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

30772/15/15-01-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Φεβρουαρίου 2006
Ημερομηνία τελευταίαςελελυτέωσης

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

