

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meloxicam Ebb 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

15 mg: Varje tablett innehåller 15 mg meloxicam.

Hjälpämnen med känd effekt

15 mg: Varje tablett innehåller 66,22 mg laktos som laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

15 mg

Gulfläckig, oval tablett, märkt MLX/15 på ena sidan och med en skåra på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk korttidsbehandling av exacerbationer av osteoartros.

Symtomatisk långtidsbehandling av reumatoid artrit eller ankyloserande spondylit.

Meloxicam Ebb är indicerat för vuxna och ungdomar från 16 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den totala dagliga dosen ska tas en gång om dagen.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4). Patientens behov av symtomatisk lindring och terapisvar ska utvärderas regelbundet, särskilt vid behandling av patienter med osteoartros.

15 mg tablett:

- Exacerbationer av osteoartros: 7,5 mg en gång dagligen. Vid behov, vid utebliven förbättring, kan dosen höjas till 15 mg en gång per dag (1 tablett à 15 mg).
- Reumatoid artrit, ankyloserande spondylit: 15 mg en gång dagligen (1 tablett à 15 mg). (Se även "Speciella patientgrupper")

Beroende på det terapeutiska svaret, kan dosen reduceras till 7,5 mg per dag.

För tabletter med styrkan 7,5 mg hänvisas till annat läkemedelsfabrikat.

DYGNSDOSEN 15 MG MELOXIKAM FÅR EJ ÖVERSKRIDAS.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter (se avsnitt 5.2):

Den rekommenderade dosen vid långtidsbehandling av äldre patienter med reumatoid artrit och ankyloserande spondylit är 7,5 mg/dag (se även avsnitt 4.2 "Patienter med ökad risk för biverkningar" samt 4.4).

Patienter med ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.4)

Patienter med ökad risk för biverkningar, t. ex. tidigare mag-tarmsjukdom eller riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom, ska påbörja behandlingen med 7,5 mg per dag.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2):

Hos hemodialyspatienter med terminal njurinsufficiens ska dosen 7,5 mg/dag inte överskridas. Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (d.v.s. patienter med kreatininclearance på mer än 25 ml/min). (För patienter med svår njurinsufficiens som inte dialysbehandlas, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2):

Dosjustering är inte nödvändigt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (För patienter med svår leverfunktionsnedsättning, se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population:

Detta läkemedel är kontraindicerat hos barn och ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För oral användning

Hela dygnsdosen ska tas vid ett tillfälle. Tabletterna ska sväljas med vatten eller annan vätska i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Meloxicam Ebb är kontraindicerat vid följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot medel med liknande effekt, t ex NSAID-preparat, acetylsalicylsyra.
Meloxicam ska inte ges till patienter som tidigare besvärats av astma, näspolyper, angioneurotiskt ödem eller urtikaria vid behandling med acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
- under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6)
- barn och ungdomar under 16 år
- anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation, i samband med NSAID-behandling.
- aktivt, eller anamnes på återkommande gastrointestinalt sår/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- svår leverinsufficiens
- svår njurinsufficiens utan dialysbehandling
- gastrointestinal blödning, anamnes på cerebrovaskulär blödning eller andra blödningsrubbningsr.
- svår hjärtinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Den rekommenderade maximala dygnsdosen skall inte överskridas pga otillräcklig terapeutisk effekt, inte heller ska ytterligare ett NSAID-preparat läggas till behandlingen, eftersom detta kan leda till ökad toxicitet, utan att någon terapeutiska nytta har visats. Samtidig behandling med meloxicam och andra NSAID-preparat inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Meloxicam är inte lämpligt för patienter som behöver akut smärtlindring.

Om ingen förbättring noteras efter några dagar, skall den kliniska nyttan av behandlingen omvärderas.

Patienter som tidigare haft esofagit, gastrit och/eller magsår måste utredas i syfte att garantera fullt tillfrisknande innan behandlingen med meloxicam påbörjas. Man bör vara uppmärksam på eventuell debut av återfall hos dessa patienter under behandling med meloxicam.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats för alla NSAID-preparat. Dessa tillstånd kan uppkomma när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala besvär.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande doser av NSAID-preparat hos patienter med tidigare förekomst av magsår, i synnerhet i komplicerade fall med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre. Dessa patienter skall påbörja behandlingen med lägsta tillgängliga dos. Kombinationsbehandling med ett skyddande medel (t ex misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas för dessa patienter, liksom för patienter som behöver samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan antas öka risken för gastrointestinal påverkan (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, i synnerhet äldre, bör rapportera alla ovanliga symtom från buken (i synnerhet gastrointestinal blödning), särskilt under behandlingens inledande stadier.

Samtidig användning av meloxicam rekommenderas inte hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulceration och blödning, såsom heparin som botande behandling eller givet i geriatrik, antikoagulantia såsom warfarin, andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller acetylsalicylsyra givet i anti-inflammatoriska doser (≥ 500 mg som engångsdos eller ≥ 3 g som total daglig dos) (se avsnitt 4.5).

I de fall där gastrointestinal blödning eller ulceration uppkommer hos patienter som behandlas med meloxicam, ska behandlingen avbrytas.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (t ex ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Klinisk monitorering av blodtryck hos riskpatienter rekommenderas vid baseline och speciellt under inledande behandling med meloxicam.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID inklusive meloxicam (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för meloxicam.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med meloxicam efter

noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Hudreaktioner

Livshotande hudreaktioner såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med användning av meloxicam. Patienter bör informeras om tecken och symtom och bör övervakas noga med avseende på hudreaktioner. Risken att drabbas av SJS eller TEN är störst under den första behandlingsmånaden. Behandling med meloxicam ska sättas ut vid symtom eller tecken på exfoliativ dermatit, SJS eller TEN (t.ex. progressivt hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskada) eller vid andra tecken på överkänslighet. Bäst resultat av hanteringen av dessa reaktioner uppnås vid tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkt läkemedel. Tidig utsättning är associerad med bättre prognos. Om patienten har utvecklat exfoliativ dermatit, SJS eller TEN under behandling med meloxicam, ska meloxicam aldrig återinsättas.

Fall av fixt läkemedelsutslag har rapporterats vid behandling med meloxicam. Meloxicam ska inte återinsättas hos patienter som tidigare haft meloxicamrelaterat fixt läkemedelsutslag. Potentiell korsreaktivitet kan förekomma med andra oxikamer.

Lever- och njurfunktionsparametrar

Liksom med de flesta andra NSAID-preparat har en tillfällig ökning av transaminaser och bilirubin i serum samt andra leverfunktionsparametrar, liksom serumkreatinin och urea samt störningar i andra laboratorievärden rapporterats. Huvuddelen av dessa förändringar var övergående och obetydliga. Skulle en sådan förändring visa sig signifikant eller ihållande, ska behandlingen med meloxicam avbrytas och lämplig utredning utföras.

Funktionell njursvikt

Genom att hämma den vasodilaterande effekten av renala prostaglandiner, kan NSAID-preparat leda till njursvikt på grund av reducerad glomerulär filtration. Detta är en dosberoende biverkan. I början av behandlingen, eller efter dosökning, rekommenderas noggrann monitorering av diures och njurfunktion hos patienter med följande riskfaktorer:

- Äldre
- Samtidig behandling med ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, sartaner, diuretika (se avsnitt 4.5)
- Hypovolemi (oberoende av anledning)
- Hjärtsvikt
- Njurinsufficiens
- Nefrotiskt syndrom
- Lupus nefropati
- Svår leverinsufficiens (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh ≥10)

I sällsynta fall kan behandling med NSAID-preparat leda till interstitiell nefrit, glomerulonefrit, njurmärgnekros eller nefrotiskt syndrom.

Dosen av meloxicam hos patienter med terminal njursvikt under hemodialys ska inte överstiga 7,5 mg. Dosreduktion är inte nödvändigt hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (dvs hos patienter med kreatininclearance större än 25 ml/min).

Natrium-, kalium- och vätskeretention

NSAID-preparat kan leda till retention av natrium, kalium och vätska samt interferera med den natriuretiska effekten av diuretika. Minskad antihypertensiv effekt av antihypertensiva läkemedel kan förekomma (se avsnitt 4.5). Detta kan utlösa eller förvärra ödem, hjärtsvikt eller hypertension hos känsliga patienter. Klinisk monitorering av riskpatienter är därför nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Samtidig användning med pemetrexed

Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens som får pemetrexed ska uppehåll i behandlingen med meloxicam göras minst 5 dagar före, på dagen för, och minst 2 dagar efter administrering av pemetrexed (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan utlösas vid diabetes eller vid samtidig behandling som leder till ökad kaliumnivå (se avsnitt 4.5). Regelbunden monitorering av kaliumnivån ska genomföras i dessa fall.

Andra varningar och försiktighetsmått

Biverkningar tolereras ofta sämre hos äldre och hos patienter med nedsatt allmäntillstånd och kräver därför noggrann uppföljning. Liksom med andra NSAID-preparat krävs särskild varsamhet hos äldre, vilka ofta har nedsatt njur-, lever- och hjärtfunktion.

Äldre patienter har en högre frekvens av biverkningar i samband med NSAID-behandling. I synnerhet gäller detta gastrointestinala blödningar och perforation som kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Meloxicam kan, liksom andra NSAID-preparat, maskera symtom av en underliggande infektionssjukdom.

Användning av meloxicam eller andra läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår en infertilitetsutredning bör man överväga att sätta ut behandlingen med meloxicam (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risker relaterade till hyperkalemi

Vissa läkemedel eller läkemedelsgrupper kan orsaka hyperkalemi: kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister, ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel, hepariner (låg molekylära eller ofraktionerade), ciklosporin, takrolimus och trimetoprim. Hyperkalemens debut kan bero på förekomsten av andra riskfaktorer. Denna risk ökar när ovannämnda läkemedel ges tillsammans med meloxicam.

Farmakodynamiska interaktioner:

Andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och acetylsalicylsyra:

Samtidig användning av icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel inklusive acetylsalicylsyra givet i anti-inflammatoriska doser (≥ 500 mg som engångsdos eller ≥ 3 g som total daglig dos) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider (tex Glukokortikoider):

Samtidig behandling med kortikosteroider kräver försiktighet på grund av en ökad risk för blödning eller gastrointestinal ulceration (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia och heparin:

Ökad risk för blödning, genom hämning av trombocytfunktionen och skador på den gastrointestinala mukosan. NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom t ex warfarin (se

avsnitt 4.4). Samtidig användning av NSAID och antikoagulantia eller heparin i geriatrik eller vid botande doser rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

I återstående fall (t. ex. förebyggande doser) av heparinanvändning är försiktighet nödvändigt pga. en ökad blödningsrisk.

Om kombinationen är omöjlig att undvika krävs noggrann monitorering av INR.

Trombolytika och trombocythämmande läkemedel:

Ökad risk för blödning, genom hämning av trombocytfunktionen och skador på den gastrointestinala mukosan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare:

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och Angiotensin-II-Antagonister:

NSAID-preparat kan reducera effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig tillförsel av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive eventuell akut njurinsufficiens, som vanligen är reversibel. Kombinationen ska därför användas med försiktighet, särskilt till äldre patienter. Patienterna ska hydreras adekvat och njurfunktionen bör monitoreras när behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingstiden (se även avsnitt 4.4).

Andra antihypertensiva läkemedel (t ex beta-blockerare):

Liksom för ovanstående, kan en minskning av den antihypertensiva effekten av beta-blockerare förekomma (pga hämning av prostaglandiner med vasodilaterande effekt).

Kalcineurinhämmare (t ex ciklosporin, takrolimus):

Den nefrotoxiska effekten av kalcineurinhämmare kan öka vid samtidig behandling med NSAID-preparat via renala prostaglandinmedierade effekter. Vid samtidig behandling bör njurfunktionen därför följas noga, särskilt hos äldre.

Deferasirox

Samtidig administrering av meloxicam och deferasirox kan öka risken för mag-tarmbiverkningar. Försiktighet ska iakttas vid kombination av dessa läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner (effekt av meloxicam på andra läkemedels farmakokinetik).

Litium:

NSAID-preparat har rapporterats öka plasmakoncentrationen av litium (genom minskad renal utsöndring av litium), vilket kan leda till toxiska värden. Samtidig användning av litium och NSAID-preparat rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig, ska plasmakoncentrationen av litium monitoreras noga under inledning, justering och utsättning av meloxicambehandlingen.

Metotrexat:

NSAID kan reducera den tubulära sekretionen av metotrexat och därigenom öka plasmakoncentrationen av metotrexat. Vid högdosbehandling med metotrexat (mer än 15 mg/vecka) är samtidig behandling med NSAID-preparat ej rekommenderad (se även avsnitt 4.4).

Risken för interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste beaktas även vid lågdosbehandling med metotrexat, speciellt när det gäller patienter med nedsatt njurfunktion. Om kombinationsbehandling anses nödvändig ska blodbild och njurfunktion följas.

Försiktighet bör iakttas om både NSAID och metotrexat ges inom 3 dagar, då plasmahalten metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet.

Även om farmakokinetiken av metotrexat (15 mg/vecka) inte påverkas väsentligt av samtidig meloxicambehandling, bör man ta hänsyn till att den hematologiska toxiciteten av metotrexat kan förstärkas genom behandling med NSAID-preparat (se ovan) (se avsnitt 4.8).

Pemetrexed:

För samtidig användning av meloxicam med pemetrexed hos patienter med kreatininclearance från 45 till 79 ml/min ska uppehåll i administreringen av meloxicam göras i 5 dagar före, på dagen för, och 2 dagar efter administrering av pemetrexed. Om samtidig användning av meloxicam och pemetrexed är nödvändig ska patienterna övervakas noggrant, särskilt med avseende på myelosuppression och magtarmbiverkningar. Samtidig användning av meloxicam och pemetrexed rekommenderas inte för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance under 45 ml/min).

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min) kan doser på 15 mg meloxicam minska elimineringen av pemetrexed och därmed öka förekomsten av pemetrexedbiverkningar. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig administrering av 15 mg meloxicam och pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 80 ml/min).

Farmakokinetiska interaktioner (effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken av meloxicam)

Kolestyramin:

Kolestyramin påskyndar eliminationen av meloxicam genom att bryta den enterohepatiska cirkulationen så att clearance för meloxicam ökar med 50 % och halveringstiden sjunker till 13 ± 3 timmar. Denna interaktion bedöms ha klinisk betydelse.

Farmakokinetiska interaktioner: effekt av kombinationsbehandling med meloxicam och andra läkemedel på farmakokinetiken

Orala antidiabetika (sulfonureider, nateglinid)

Meloxicam elimineras i huvudsak via levern, varav cirka två tredjedelar medieras av cytokrom (CYP) P450-enzym (CYP 2C9 är den huvudsakliga metaboliska vägen och CYP 3A4 den sekundära vägen) och en tredjedel via andra vägar, såsom peroxidasoxidation. Potentiella farmakokinetiska interaktioner ska beaktas när meloxicam används samtidigt med läkemedel som är kända för att hämma eller metaboliseras av CYP 2C9 och/eller CYP 3A4. Interaktioner via CYP 2C9 kan förväntas i kombination med läkemedel som orala antidiabetika (sulfonureider, nateglinid), vilket kan leda till ökade plasmanivåer av dessa läkemedel och meloxicam. Patienter som samtidigt använder meloxicam med sulfonureider eller nateglinid ska noggrant övervakas för hypoglykemi.

Inga klinisk relevanta farmakokinetiska interaktioner noterades vid samtidig behandling med antacida, cimetidin och digoxin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av meloxicam orsaka oligohydramnios till följd av

nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Det har dessutom förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska meloxicam därför endast användas då det är absolut nödvändigt. Om meloxicam används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för meloxicam under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Meloxicam ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta

- fostret för:
 - Kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
 - Störd njurfunktion (se ovan).
- modern och fostret, vid graviditetens slut, för:
 - Risk för förlängd blödningstid – en antikoagulationseffekt som kan uppträda även vid mycket låga doser
 - Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller utdragen förlossning

Ovanstående medför att meloxicam är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Även om det inte finns några specifika data för meloxicam, är det känt att NSAID-preparat passerar över i modersmjölk. Meloxicam har påträffats i mjölken hos diande djur. Meloxicam ska därför inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Användningen av meloxicam, liksom med alla läkemedel som är kända för att hämma cyklooxygenas/prostaglandinsyntes, kan försämra kvinnlig fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning av infertilitet bör utsättning av meloxicam övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga specifika studier av dessa effekter. Baserat på farmakodynamisk profil och rapporterade biverkningar antas meloxicam emellertid ha inga eller försumbara effekter på dessa färdigheter. I de fall synstörningar inklusive suddig syn, yrsel, trötthet, och annan påverkan på centrala nervsystemet förekommer bör man avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmänt

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

De biverkningar som ses oftast är gastrointestinala. Ulcus, perforation eller gastrointestinal blödning, som kan vara fatala, särskilt hos äldre, kan förekomma (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, uppkördhet, förstoppning, dyspepsi, magsmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbationer av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Gastrit har observerats mer sällan.

Allvarliga hudreaktioner: Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har

rapporterats (se avsnitt 4.4).

Frekvenserna av biverkningarna nedan baseras på motsvarande förekomster av rapporterade biverkningar i 27 kliniska prövningar med en behandlingstid på minst 14 dagar. Informationen baseras på kliniska studier med 15 197 patienter som har behandlats med dagliga doser på 7,5 eller 15 mg meloxicam tabletter eller kapslar under en period på upp till ett år.

Biverkningar som har framkommit till följd av rapporter som mottagits i samband med administrering av den marknadsförda produkten ingår.

Biverkningarnas frekvens anges på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

b) Tabell över biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: anemi
Sällsynta: förändring av blodkropparna (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar); leukopeni, trombocytopeni.
Mycket sällsynta fall av agranulocytos har rapporterats (se avsnitt c).

Immunsystemet

Mindre vanliga: allergiska reaktioner, förutom anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner.
Ingen känd frekvens: anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Psykiska störningar

Sällsynta: humörförändring, mardrömmar.
Ingen känd frekvens: förvirringstillstånd, desorientering.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk
Mindre vanliga: yrsel, somnolens.

Ögon

Sällsynta: synstörningar inklusive dimsyn, konjunktivit.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: vertigo.
Sällsynta: tinnitus.

Hjärtat

Sällsynta: palpitationer.
Hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Blodkärl

Mindre vanliga: förhöjt blodtryck (se avsnitt 4.4), flush (plötslig rodnad).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: astma hos individer som är allergiska mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: gastrointestinala besvär såsom dyspepsi, illamående, kräkningar,

Mindre vanliga:	magsmärtor, förstoppning, uppkördhet, diarré. ockult eller makroskopisk gastrointestinal blödning, stomatit, gastrit, rapningar.
Sällsynta:	kolit, gastroduodenalsår, esofagit.
Mycket sällsynta:	gastrointestinal perforation
Ingen känd frekvens:	pankreatit

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation kan ibland vara allvarliga och potentiellt livshotande, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:	leverfunktionstörning (t ex förhöjda nivåer av transaminaser eller bilirubin).
Mycket sällsynta:	hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:	angioödem, klåda, hudutslag.
Sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), urtikaria.
Mycket sällsynta:	bullösa utslag, erythema multiforme.
Ingen känd frekvens:	fotosensibilisering fixt läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga:	natrium och vätskeretention, hyperkalemi (se avsnitt 4.4 och 4.5), avvikande njurfunktionsdata (förhöjt serumkreatinin och / eller serumurea).
Mycket sällsynta:	akut njursvikt särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens:	Infertilitet hos kvinnor, fördröjd ägglossning
----------------------	--

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga:	Ödem inkl ankelödem.
-----------------	----------------------

c) Information beträffande allvarliga och/eller ofta förekommande biverkningar

Mycket sällsynta fall av agranulocytos har rapporterats hos patienter som behandlats med meloxicam och andra potentiellt myelotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

d) Biverkningar som ännu inte observerats i förhållande till produkten, men som är allmänt accepterade och som kan tillskrivas andra föreningar i klassen

Organiska njurskador vilka troligen resulterar i akut njursvikt: mycket sällsynta fall av interstitiell nefrit, akut tubulär nekros, nefrotiskt syndrom och papilläer nekros har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom efter akut överdosering med NSAID-preparat är vanligen begränsade till slöhet, trötthet, illamående, kräkningar och magsmärtor, som normalt är reversibla med understödjande behandling. Gastrointestinal blödning kan förekomma. Svår förgiftning kan orsaka hypertension, akut njursvikt, nedsatt leverfunktion, andningsdepression, koma, konvulsioner, kardiovaskulär kollaps och hjärtstillestånd. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats efter terapeutiska doser av NSAID-preparat och kan förekomma efter en överdos.

Behandling

Patienter ska behandlas symtomatiskt och understödjande efter överdosering med NSAID. I en klinisk studie har snabbare utsöndring av meloxicam visats efter oral tillförsel av 4 g kolestyramin givet 3 gånger/dag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska medel, NSAID, oxikamer
ATC-kod: M01AC06

Meloxicam tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska medel (NSAID), oxikam-familjen, med antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt.

Den antiinflammatoriska aktiviteten av meloxicam har visats i klassiska inflammationsmodeller. Liksom med andra NSAID är den exakta verkningsmekanismen okänd. Det finns dock åtminstone en gemensam verkningsmekanism för alla NSAID (inklusive meloxicam): hämning av syntesen av prostaglandiner, som är kända mediatorer för inflammation.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Meloxicam absorberas väl från mag-tarmkanalen, vilket visas genom en hög absolut biotillgänglighet på cirka 90% efter oral tillförsel (kapslar). Tabletter, oral suspension och kapslar har visats vara bioekvivalenta.

Efter engångstillförsel av meloxicam, uppnås den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer inom två timmar för oral suspension och inom 5-6 timmar för fasta orala beredningsformer (tabletter och kapslar). Vid upprepad dosering, uppnås steady state inom 3-5 dagar. Dosering en gång dagligen leder till plasmakoncentrationer med relativt liten skillnad mellan max- och min-koncentration i storleksordningen 0,4 – 1,0 µg/ml vid doseringen 7,5 mg och 0,8 – 2,0 µg/ml vid doseringen 15 mg (C_{min} respektive C_{max} vid steady state). Genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer av meloxicam vid steady state, uppnås inom 5-6 timmar efter intag av tabletter, kapslar och oral suspension. Kontinuerlig behandling under perioder längre än ett år ger likartade koncentrationer av meloxicam som när steady state första gången uppnåddes. Absorptionsgraden vid oral tillförsel av meloxicam ändras inte vid samtidigt födointag eller användning av oorganiska antacida.

Distribution

Meloxicam är mycket starkt bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin (99 %). Meloxicam går över i synovialvätskan, koncentrationen där är ungefär hälften av plasmakoncentrationen. Meloxicam går över i synovialvätskan och ger koncentrationer där som är cirka hälften av de i plasma. Distributionsvolymen är liten, i genomsnitt 11 liter efter intramuskulär eller intravenös administrering, och den varierar mellan individer från 7 - 20%. Distributionsvolymen efter upprepade perorala doser av meloxicam (7,5 till 15 mg) är cirka 16 liter med variationskoefficienter som

varierar från 11 till 32%.

Biotransformation

Meloxikam genomgår en omfattande hepatisk biotransformation. Fyra olika metaboliter av meloxikam har identifierats i urin, alla är farmakodynamiskt inaktiva. Huvudmetaboliten, 5'-karboximeloxikam (60 % av dosen) bildas genom oxidation av en intermediär metabolit, 5'-hydroximetylmeloxikam, som också utsöndras i mindre grad (9 % av dosen). *In vitro*-studier tyder på att CYP 2C9 spelar en betydelsefull roll för denna metaboliska väg, med smärre bidrag av CYP 3A4 isoenzym. Patientens peroxidas-aktivitet är troligen förklaringen till ytterligare två metaboliter, som svarar för 16 % respektive 4 % av tillförd dos.

Eliminering

Meloxikam utsöndras framför allt som metaboliter och förekommer i lika delar i urin och faeces. Mindre än 5 % av dygnsdosen utsöndras oförändrad i faeces, medan endast spår av modersubstansen utsöndras i urin.

Den genomsnittliga halveringstiden för elimination varierar mellan 13 och 25 timmar efter oral, intramuskulär och intravenös administrering. Total plasmaclearance uppgår i genomsnitt till cirka 7 – 12 ml/min efter en oral, intravenös eller rektal engångsdos.

Linjäritet /icke linjäritet

Meloxikam uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosområdet 7,5 mg – 15 mg efter peroral eller intramuskulär tillförsel.

Speciella patientgrupper

Lever-/Njurinsufficiens:

Varken leverinsufficiens eller mild till måttlig njurinsufficiens påverkar farmakokinetiken av meloxikam avsevärt. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning hade signifikant högre total läkemedelsclearance. En minskad proteinbindning observeras hos patienter med terminal njursvikt. Vid terminal njursvikt, kan den ökade distributionsvolymen leda till förhöjda koncentrationer av fritt meloxikam (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Äldre:

Äldre manliga patienter uppvisade liknande genomsnittliga farmakokinetiska parametrar som unga manliga patienter. Äldre kvinnliga patienter uppvisade högre AUC-värden och längre halveringstider än unga patienter av båda könen. Genomsnittlig plasmaclearance vid steady state hos äldre individer var något lägre än den som rapporterades för yngre individer (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxikologiska profilen för meloxikam har i prekliniska studier visats vara identisk med övriga NSAID-preparat: gastrointestinala sår och erosioner, renal papillarnekros vid höga doser vid kronisk tillförsel till 2 djurslag.

I djurstudier har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats resultera i ökad pre- och postimplantationsförlust och embryo-fetal dödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika typer av missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats efter tillförsel av prostaglandinsynteshämmare till djur under organogenesen.

Orala reproduktionsstudier på råttor har visat reducerad ägglossning och hämning av implantationer samt embryotoxiska effekter (ökning av resorptioner) vid maternotoxiska dosnivåer på 1 mg/kg och högre. Studier av reproduktionstoxicitet hos råttor och kanin visade inga teratogena effekter vid orala doser upp till 4 mg/kg hos råttor och 80 mg/kg hos kanin.

De dosnivåer som användes överskred den kliniska dosen (7,5 – 15 mg) med en faktor på 5 – 10 baserat på dosen i mg/kg (75 kg person). Fostertoxiska effekter vid slutet av dräktigheten, vilka är gemensamt för alla hämmare av prostaglandinsyntesen, har beskrivits. Icke-kliniska studier visar att meloxicam kan påträffas i mjölken hos diande djur. Inga tecken tyder på mutagena effekter, varken *in vitro* eller *in vivo*. Ingen carcinogen risk har visats hos mus eller råtta vid doser som överstiger de som används kliniskt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K-30
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Krospovidon A
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING 59104

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 2025-11-13