KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MEKSUN FORT 15 mg tablet

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

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)……40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet.
Açık sarı renkli, yuvarlak, düz, bir yüzü çentikli tabletlerdir. Çentiğin amacı tableti eşit dozlara bölebilmektir. Böylece tablet 7,5 mg'lık eşit yarımlara bölünebilir.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:
- *Osteoartrit alevlenmeleri:* Önerilen doz 7,5 mg/gün'dür. İstenilen etkinin sağlanamadığı durumlarda doz 15 mg/gün'e yükseltilebilir.
- *Romatoid artrit, ankilozan spondilit:* Önerilen doz l5 mg/gün'dür.
  Elde edilen terapötik etkiye bağlı olarak günlük doz 7,5 mg'a düşürülebilir (Ayrıca Bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).
- Akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde önerilen doz 7,5 mg/gün olup istenen etkinin sağlanamadığı durumlarda doz 15 mg/gün'e yükseltilebilir.

Günlük doz 15 mg'ı geçmemelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Ağır böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında günlük doz 7,5 mg'ı geçmemelidir. Hafif-orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 25 mL/dk'dan büyük) dozun azaltılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2). (Ağır böbrek yetmezliği olup diyaliz tedavisi almayan hastalar Bkz. Bölüm 4.3)

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz azaltılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2). (Ağır karaciğer yetmezliği olup diyaliz tedavisi almayan hastalar Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
Meloksikam, 16 yaşın altındaki çocuklarda ve adölesanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda advers reaksiyonların ortaya çıkma riski yüksektir. Eğer NSAİ ilaç kullanımının gerekli olduğu düşünülürse, etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa tedavi süresince uygulanmalıdır. Hasta, NSAİ ilaç tedavisi sırasında gastrointestinal kanama için düzenli olarak izlenmelidir.

Yaşlı hastalarda ankilozan spondilitin ve romatoid artritin uzun-dönem tedavisi için tavsiye edilen doz 7,5 mg/gün'dür (Bkz. Bölüm 5.2).

Diğer
İstenmeyen etki riski yüksek olan hastalarda tedaviye günlük 7,5 mg doz ile başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en kısa tedavi süresi boyunca etkili en düşük dozun uygulanması ile istenmeyen etkiler minimuma indirilebilir. (Bkz. Bölüm 4.4).
Hastaların, özellikle osteoartrit gözlenen hastalarda, semptomatik rahatlama ve tedaviye yanıt ihtiyacı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

MEKSUN FORT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Gebeliğin 3. trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6).
- 16 yaşın altındaki çocuklar ve adölesanlarda,
- Aktif maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık,
- Benzer bir etkiye sahip maddelere karşı aşırı duyarlılık (örn. NSAİ ilaçlar, aspirin). MEKSUN, aspirin veya diğer NSAİ ilaçların uygulanmasını takiben; astım, nazal polipler, anjiyonörotik ödem veya ürtiker belirtileri gelişen hastalara verilmemelidir.
- MEKSUN FORT'un içeriğindeki etkin madde meloksikama, yardımcı maddelerden herhangi birine veya benzer etkili diğer maddelere (örn. asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar) aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde (asetilsalisilik asit veya diğer NSAİ ilaçların uygulanmasını takiben astım belirtileri, nazal polipler, anjiyonörotik ödem veya ürtiker gibi reaksiyonlar geliştirilmiş olan hastalara meloksikam verilmemelidir; böyle hastalarda NSAİ ilaçlara karşı ciddi, nadiren ölümcül anaflaktik-benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5),
- Daha önce uygulanmış NSAİ ilaç tedavisi ile bağlantılı olarak gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü olan hastalarda,
- Aktif peptik ülseri/hemorajisi ya da nükseden peptik ülser/hemoraji öyküsü (birbirinden ayrı iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon ya da kanama) olan hastalarda,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğunda,
- Diyaliz tedavisi görmeyen ağır böbrek yetmezliği hastalarında,
- Gastrointestinal kanama ve serebrovasküler kanama ve diğer kanama bozuklukları öyküsü olan hastalarda,
- Ağır kalp yetmezliğinde,
- Aktif intestinal enflamatuvar hastalık (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en kısa tedavi süresi boyunca etkili en düşük dozun uygulanması ile istenmeyen etkiler minimuma indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2. ve Gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler).

Terapötik etkinin yetersiz olduğu durumlarda tavsiye edilen maksimum günlük doz aşılmamalı ya da tedaviye farklı NSAİ ilaçlar ilave edilmemelidir, çünkü bu durumdaki terapötik avantaj kanıtlanmamış olmamakla birlikte toksisitede artış görülebilir. Meloksikam ile siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Meloksikam, akut ağrının rahatlatılması gereken hastaların tedavisi için uygun değildir.
Birkaç günün sonunda herhangi bir iyileşme görülmediği takdirde, tedavinin klinik faydası tekrar değerlendirilmelidir.

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

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

MEKSUN FORT kortikosteroid tedavisinin yerini alamaz ya da kortikosteroid eksikliğini tedavi edemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar için kortikosteroid tedavisinin sonlandırılması kararı alındığı takdirde, tedavinin yavaş ve kademeli olarak bırakılması gerekmektedir.

MEKSUN FORT'un ateş ve enflamasyonu azaltıcı farmakolojik etkililiği, bu diyagnostik işaretlerin, tahmin edilen enfeksiyöz olmayan ağrılı rahatsızlıkların komplikasyonlarını tayin

etmedeki kullanılabilirliğini azaltabilir.

Gastrointestinal etkiler:
Tüm NSAİ ilaçlar ile tedavi sürecindeki herhangi bir dönemde, uyarıcı semptomlarla birlikte ya da semptom olmaksızın veya geçmişte ciddi bir gastrointestinal olay gelişmiş olsun olmasın, ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, enflamasyon, ülserasyon veya perforasyon bildirilmiştir. NSAİ ilaç tedavisi görürken üst gastrointestinal sisteminde ciddi bir advers olay gelişen her 5 hastadan yalnızca 1 tanesi semptomatiktir. NSAİ ilaçlara bağlı üst gastrointestinal sistem ülserleri, geniş kanama ya da perforasyon 3-6 ay tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde; 1 yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim, tedavi sürecindeki herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal olayın gelişme olasılığını artırarak, kullanım süresinin uzaması ile birlikte devam eder. Bununla birlikte, kısa dönem tedavi de risksiz değildir.
Gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski, artan NSAİ ilaç dozları kullanımında, özellikle hemoraji ya da perforasyon komplikasyonlu ülser öyküsü olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlılarda daha yüksektir. Bu hastalar tedaviye mevcut en düşük doz ile başlanmalıdır. Koruyucu ajanlar (örn. misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) ile kombine tedavi bu hastalar için ve ayrıca eş zamanlı düşük doz aspirin ya da gastrointestinal riski arttırma olasılığı olan diğer ilaçları kullanması gereken hastalar için düşünülmelidir (Bkz. aşağıdaki bilgiler ve Bölüm 4.5).
Özellikle ileri yaşlarda gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalarda, bilhassa tedavinin başlangıç aşamasında görülen beklenmedik abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama) rapor edilmelidir.

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

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

Hastalıkları alevlenebileceğinden, gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara NSAİ ilaçlar dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Peptik ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama öyküsü olup NSAİ ilaç kullanan hastalarda gastrointestinal kanama gelişme riski, bu risk faktörlerini taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında 10 kattan daha fazladır. NSAİ ilaç tedavisi gören hastalarda gastrointestinal kanama riskini artıran diğer faktörler arasında eş zamanlı oral kortikosteroid

ya da antikoagülan kullanımı, uzun süreli NSAİ ilaç tedavisi, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun zayıf olması yer alır. Ölümcül gastrointestinal olaylara ait spontan raporların çoğu yaşlı ya da bünyesi zayıf hastalara aittir, bu nedenle bu popülasyon tedavi edilirken özel dikkat gösterilmelidir.

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

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

Risk altındaki hastaların kan basınçlarının klinik izlemi temelde ve özellikle meloksikam tedavisinin başlangıç evresi süresince önerilmektedir.
Çeşitli COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİ ilaçlarla 3 yıla kadar süre ile gerçekleştirilen klinik denemelerde, ölümle sonuçlanabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokart infarktüsü ve inme riskinde artış gösterilmiştir. COX-2 selektif ya da selektif olmayan tüm NSAİ ilaçlar benzer bir risk sunabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen veya bu hastalıklar için risk faktörlerini taşıyan kişiler daha büyük risk altında olabilir. NSAİ ilaç tedavisi gören hastalarda, kardiyovasküler advers olaylar için potansiyel riskin en aza düşmesini sağlamak üzere, en düşük etkin doz mümkün olan en kısa süreyle uygulanmalıdır. Hekimler ve hastalar, geçmişte herhangi bir kardiyovasküler semptom olmasa bile, bu tür olayların gelişimi konusunda tetikte olmalıdır. Hastalar, ciddi kardiyovasküler olayların işaret ve semptomları hakkında ve bu gibi durumlarda ne yapmaları gerektiği ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir.
Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik verilere göre, bazı NSAİ ilaçların (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü veya inme) gözlenme riskindeki düşük miktarda artış ile ilişkili olabilir. Meloksikamı bu riskin dışında bırakacak yeterli veri bulunmamaktadır.
Asetilsalisilik asit ile eş zamanlı uygulamanın, NSAİ ilaç kullanımıyla ilişkili artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azaltacağına dair herhangi bir tutarlı kanıt yoktur.

Asetilsalisilik asit ile bir NSAİ ilacın birlikte kullanımı, ciddi gastrointestinal olayların riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.4 Gastrointestinal etkiler).

Meloksikam da dahil olmak üzere NSAİ ilaçlar, hipertansiyonun başlamasına ya da var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olmaktadır. Her iki durum da kardiyovasküler olayların insidansının artmasına neden olmaktadır.
Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra meloksikam ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) taşıyan hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce de benzer bir değerlendirme yapılmalıdır.
Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatını takip eden ilk 10-14 gündeki ağrının tedavisi için bir COX-2 selektif NSAİ ilaç ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik denemede, miyokart infarktüsü ve inme sıklığında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Deri reaksiyonları:
Meloksikam da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak eksfolyatif dermatit, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi bazıları ölümle sonuçlanan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastaların bu reaksiyonlar Hastaların bu reaksiyonlar açısından tedavinin erken döneminde en yüksek risk altında oldukları, olguların çoğunda reaksiyonun tedavinin birinci ayı içinde başladığı görülmektedir. MEKSUN FORT kullanımı, deri döküntüleri, mukozal lezyonlar veya başka herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk görüldüğü anda kesilmelidir.

- Meloksikam kullanımı ile yaşamı tehdit eden Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) kutanöz reaksiyonları bildirilmiştir.
- Hastalara semptomlar ve bulgular konusunda bilgi verilmeli ve hastalar cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir. SJS veya TEN'in ortaya çıkması açısından en yüksek risk tedavinin ilk haftalarındadır.
- SJS ya da TEN semptomları veya bulguları (örn. kabarcıklar veya mukoza lezyonlar ile seyreden progresif deri döküntüsü) varsa meloksikam tedavisi kesilmelidir.
- SJS ve TEN'i yönetiminde en iyi sonuçlar, erken teşhis ve şüpheli ilacın derhal kesilmesi ile elde edilmektedir. Erken kesilme, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir.
- Eğer hastada meloksikam kullanımı ile birlikte SJS veya TEN geliştiyse, bu hastada herhangi bir zamanda meloksikam tedavisine tekrar başlanmamalıdır.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonel parametreleri
Çoğu NSAİ ilaçla olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz seviyelerinde, serum bilirübin veya diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışların yanı sıra serum kreatinini,

kan üre azotu düzeylerinde yükselmeler ve başka laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Bu gibi durumların çoğu geçici ve hafif anormaliler içermektedir. Bu şekilde gelişen anomalilerin anlamlı ve kalıcı olduğu kanıtlanırsa MEKSUN FORT tedavisine son verilmeli ve uygun incelemeler yapılmalıdır.

Hepatik Etkiler:
MEKSUN FORT'un da olduğu NSAİ ilaç alan hastaların %15'ine kadar bir veya daha fazla karaciğer testi sınırlarında yükselme görülebilir. Bu laboratuvar anormalilikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya sadece tedavi süresince kalabilir. ALT veya AST'nin dikkate değer yükselmeleri NSAİ ilaçlar ile tedavi olan hastaların %1'de görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği dahil olduğu nadir görülen bu şiddetli reaksiyonların bazılarının meydana geldiği rapor edilmiştir.
MEKSUN FORT ile tedavi sırasında, karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren veya anormal karaciğer testi semptomları ve/veya bulguları olan bir hasta, daha şiddetli karaciğer reaksiyonun gelişip gelişmemesine dair kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Klinik belirti ve bulgular karaciğer hastalığı gelişimi ile tutarlılık gösterirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, ürtiker), MEKSUN FORT kullanımı bırakılmalıdır.

Hematolojik Etkiler:
MEKSUN FORT'un da dahil olduğu NSAİ ilaçların alımı bazen hastalarda anemi görülmesine sebep olabilir. Bu, sıvı tutulumuna, okült veya yoğun gastrointestinal kan kaybına veya eritropoez üzerine tamamen tanımlanmamış bir etkiye bağlı olabilir. MEKSUN FORT dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavi gören hastalar, hemoglobin veya hematokrit düzeylerini, anemi belirtileri veya bulguları varsa kontrol edilmelidir. NSAİ ilaçlar, platelet agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama süresini uzatırlar. Aspirinin aksine, platelet fonksiyonları üzerindeki etkisi kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. MEKSUN FORT alan hastalar, pıhtılaşma bozukluğu olanlar gibi trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilen hastalar ve antikoagülan alan hastalar, dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Önceden var olan astım
Astımı olan bazı hastaların aspirine duyarlı olabilir. Aspirin-duyarlı astım hastalarının aspirin kullanımı ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile sonuçlanabilir. Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasındaki bronkospazm dahil çapraz reaktivite, bu hastalarda rapor edilmiştir. MEKSUN FORT, aspirin duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır ve daha önceden astımı olan hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Renal Etkiler

Fonksiyonel böbrek yetmezliği

NSAİ ilaçlar renal perfüzyonun idamesinde rol oynayan renal prostaglandinlerin sentezinde doza bağlı bir inhibisyona neden olur. Böbrek kan akışında ve kan hacminde azalma bulunan hastalarda, NSAİ ilaçların uygulanması, latent renal yetmezliğin dekompanse edilmesine neden olabilir. Bununla birlikte böbrek fonksiyonu, tedavi kesildiğinde başlangıç durumuna geri döner. Bu, özellikle tedavi sırasında diürezin ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesinin gerekli olduğu yerlerde aşağıdaki risk faktörüne sahip hastalar ile ilgilidir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.3);

- Yaşlılar
- Konjestif kalp yetmezliği
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (serum albümin <25 g/l veya child-pugh skoru ≥ 10)
- Nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliği
- ADE inhibitörleri (örn. ramipril, kaptopril), anjiyotensin-II antagonistleri (örn. losartan, ibesartan, valsartan) ve diüretikler (örn. bendroflumetiazid, furosemid) (Bkz. Bölüm 4.5) gibi ilaçlar ile eş zamanlı kullanım
- Hipovolemi
- Lupus nefropatisi

Nadir durumlarda, NSAİ ilaçlar interstisyel nefrit, glomerülnefrit, renal medullar nekroz veya nefrotik sendroma neden olabilir.

Son evre böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında meloksikam dozu 7.5 mg'ı geçmemelidir. Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. kreatinin klirensi 25 ml/dk'dan yüksek olan hastalarda) dozun azaltılmasına gerek yoktur.

Sodyum, potasyum ve su tutulması:

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

Hiperkalemi:

Hiperkalemi, diyabet ile ya da kalemiyi arttırdığı bilinen eş zamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5) ile gelişebilir. Böyle durumlarda potasyum değerlerinin düzenli kontrolü gerçekleştirilmelidir.

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

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

Meloksikam, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi fertiliteyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda meloksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bronşiyal astımı olan ya da bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda, NİSAİ ilaçların bronkoplazmı hızlandırdığı bildirildiği için, bu tür hastalarda uygulandığında dikkatli olunması gerekir.

Günlük doz 15 mg'ı geçmemelidir.

Laboratuvar testleri:
Herhangi bir belirti olmadan ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonu ve kanaması meydana geldiğinden dolayı, doktorlar, gastrointestinal kanamanın belirti ve bulgularını görüntülemelidir. Uzun süreli NSAİ ilaç kullanan hastaların tam kan sayımı yapılmalı ve kanın kimyasal profili periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer klinik bulgular ve belirtiler karaciğer ve böbrek hastalığı gelişimi ile tutarlılık gösterirse, sistemik belirtiler ortaya çıkar (örn. eozinofili, ürtiker) veya karaciğer testleri kalıcılaşırsa ya da kötüleşirse, MEKSUN FORT'un kullanımı bırakılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 15 mg dozunda 80 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Meloksikam, çoğunlukla CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından, karaciğerde metabolize edilir. CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından inhibe edilen veya metabolize edilen ilaçlar ile meloksikam arasındaki farmakokinetik etkileşim ihtimali dikkate alınmalıdır.

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.
• Farmakodinamik etkileşimler:

Diğer NSAİ ilaçlar (siklooksijenaz-2 selektif inhibitörler dahil) ve asetilsalisilik asit ≥ 3 g/gün:
Farklı NSAİ ilacın birlikte kullanılması sinerjistik etki sonucunda gastrointestinal ülser ve kanama riskini artırabileceğinden, asetilsalisilik asit dâhil antiinflamatuvar dozlarda (tek doz alımda ≥ 1 g ya da günlük toplam olarak ≥ 3 g) uygulanan diğer NSAİ ilaçlar ile kombine kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroidler (örn. glukokortikoidler):
Kortikosteroidler ile birlikte kullanım, kanama ve gastrointestinal ülserasyon gibi gastrointestinal yan etkilerin riskini artırmaktadır.

Antikoagülanlar (örn. Varfarin), heparin (geriyatrik hastalarda veya küratif dozlarda kullanılan):
Platelet fonksiyonunun inhibisyonu ve gastroduodenal mukozanın hasara uğraması sonucu kanama riski önemli ölçüde artar. NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkisini güçlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4). NSAİ ilaçlar ile antikoagülanların ve geriyatrik hastalarda veya küratif dozlarda kullanılan heparinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Heparin tedavisinin uygulandığı diğer hastalarda da artmış kanama riskinden dolayı dikkatli olunması gereklidir.
Böyle bir kombinasyondan kaçmanın mümkün olmadığı durumlarda dikkatli INR (uluslararası normalize edilmiş oran) izlenmesi gereklidir.

Trombolitikler ve antiplatelet ilaçlar:
Platelet fonksiyonunun inhibisyonu ve gastroduodenal mukozanın hasara uğraması sonucu gastrointestinal kanama riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri:
Gastrointestinal kanama riski artar (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler, ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin-ll reseptör antagonistleri:
NSAİ ilaçlar, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkilerini azaltabilirler. Kompromize renal fonksiyonlu bazı hastalarda (örn. kompromize renal fonksiyonlu dehidrate hastalar ya da yaşlı hastalar) bir ADE inhibitörü ya da Anjiyotensin-II reseptör antagonisti ile siklooksijenaz inhibisyonu yapan ajanların eş zamanlı uygulanması, olası akut

böbrek yetmezliği dahil genellikle geri dönüşümlü olan renal fonksiyonun sonradan kötüleşmesi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar uygun şekilde hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlangıcı ile ve sonradan periyodik olarak renal fonksiyonların izlenmesi göz önünde tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
Pazarlama gözlemleri sonrası klinik çalışmalar, MEKSUN FORT'un bazı hastalarda furosemidin ve tiazidlerin natri-üretik etkilerini azalttığını ortaya çıkarmıştır. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımı boyunca hastanın, diüretik etkinliğin sağlanması için olduğu kadar böbrek yetmezliği bulguları (Bkz. Bölüm 4.4 Renal etkiler) için de yakından gözlemlenmesi gerekir.

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

Kardiyak glikozitler:
NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilir ve plazma glikozit seviyelerinde artışa neden olabilirler.

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

Mifepriston:
NSAİ ilaçlar mifepristonun etkisini azaltabileceği için, mifepriston alımını takip eden 8-12 gün boyunca NSAİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

İntra uterin (rahim içi) araçlar:
NSAİ ilaçların rahim içi araçların etkisini azaltabildiği bildirilmiştir. NSAİ ilaçların rahim içi araçların etkinliğini azalttığı daha önceden bildirilmiştir ancak daha fazla kanıt gerekmektedir.

Kinolon antibiyotikler:
Hayvan verileri NSAİ ilaçların kinolon antibiyotikler ile birlikte konvülziyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. NSAİ ilaçlar ile kinolon antibiyotikleri eş zamanlı kullanan hastalarda konvülziyon gelişme riskinde artış gözlenebilir.

Zidovudin:
NSAİ ilaçlar zidovudin ile birlikte verildiğinde hematolojik toksisite riski artabilir. Zidovudin ve ibuprofen ile eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında hemartroz ve hematom riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

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

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

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

NSAİ ilaçlar ve metotreksat arasındaki yukarıda söz edilen etkileşim riski, özellikle renal fonksiyonları bozulmuş, düşük doz metotreksat tedavisi gören hastalarda da göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine tedavinin gerekli olduğu durumlarda, kan hücreleri sayımı ve renal fonksiyonlar izlenmelidir. NSAİ ilaçlar ve metotreksatın 3 gün süreyle kombine uygulandığı durumlarda, plazma metotreksat düzeyleri yükselerek toksisitede artmaya neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.
Eş zamanlı tedavide, metotreksat (15 mg/hafta) farmakokinetiği meloksikamdan etkilenmemekle birlikte, metotreksatın hematolojik toksisitesinin NSAİ ilaç tedavisiyle artabileceği dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

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

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

CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri, indükleyiciler ve substratlar:
Metabolik etkileşimler mümkündür.

Simetidin, digoksin ve antasitlerin eş zamanlı kullanımı ile klinik olarak ilişkili herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşmesi tayin edilmemiştir, ancak artmış serum digoksin seviyeleri ortaya çıkabilir.

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

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

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

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

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

Hayvanlarda, embriyo üzerindeki ölümcül etkiler, klinik olarak kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda bildirilmiştir.

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

Üçüncü trimester süresince kullanıldığında, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri

*fetüste;

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniyozun eşlik ettiği böbrek yetmezliğine kadar varabilen böbrek fonksiyon bozukluğu

*gebeliğin sonunda anne ve yenidoğanda;

- Kanama zamanının uzaması (düşük dozlarda dahi oluşabilen antiagregan etki)
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna (böylece doğumun gecikmesi veya uzaması) neden olabilir.

Sonuç olarak, meloksikam gebeliğin üçüncü trimesteri süresince kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Meloksikam için özgün bir deneyim olmamakla birlikte, NSAİ ilaçların anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle laktasyon döneminde meloksikam kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği (fertilite)
Meloksikam, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi fertiliteyi bozabilir dolayısıyla gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Gebe kalmada güçlük çeken veya infertilite araştırması geçiren kadınlarda meloksikamın geri çekilmesi düşünülmelidir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler
Genel Tanım:
Klinik denemeler ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİ ilaçların (özellikle yüksek dozlarda ve

uzun dönem tedavide) arteriyel trombotik olay (örn. miyokart infarktüsü veya felç) riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).
Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği, NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.
En sık gözlenen advers olaylar gastrointestinal niteliktedir. Bazen ölümle sonuçlanabilen peptik ülserler, perforasyon veya gastrointestinal kanama özellikle yaşlılarda görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4). Uygulamayı takiben bulantı, kusma, diyare, şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin alevlenmesi ve Crohn hastalığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Daha az sıklıkta gastritler, glossit, pankreatit, özofajit ve özofagjiyal lezyonlar görülmüştür.

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

Pazarlanan ürünün uygulanması ile ilgili alınan raporların sonucu olarak ortaya çıkan istenmeyen etkiler dahildir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/l0.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anemi
Seyrek: Kan sayımı anomalileri (diferansiye beyaz hücre sayımı dahil), lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek agranülositoz vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 Bireysel ciddi ve/veya sıklıkla meydana gelen advers etkileri karakterize eden bilgiler).

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

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Duygu durum dalgalanmaları, kabuslar
Bilinmiyor: Zihin karışıklığı durumu, dezoryantasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Sersemlik, uyku hali

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme gibi görme bozuklukları, konjonktivit

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

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Palpitasyonlar
NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipertansiyon (Bkz. Bölüm 4.4), flushing

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

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Dispepsi, bulantı, kusma, abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans, diyare
Yaygın olmayan: Gizli ya da makroskopik gastrointestinal hemoraji, stomatit, gastrit, erüktasyon
Seyrek: Kolit, gastroduodenal ülser, özofajit
Çok seyrek: Gastrointestinal perforasyon
Bilinmiyor: Pankreatit
Özellikle yaşlılarda hemoraji, ülserasyon veya perforasyon bazen ağır ve öldürücü olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Anjiyoödem, kaşıntı, döküntü
Seyrek: Ürtiker, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR'lar), Stevens-Johnson sendromu,

toksik epidermal nekroliz (TEN) (Bkz. Bölüm 4.4)
Çok seyrek: Büllöz dermatitler, eritema multiforma
Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Sodyum ve su tutulması, hiperkalemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5), serum üre ve/veya kreatinin seviyelerinde artış şeklinde renal fonksiyon testi parametrelerinde anormallikler
Çok seyrek: Özellikle risk faktörleri taşıyan hastalarda akut böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Alt ekstremite ödemini kapsayan ödem
Bireysel ciddi ve/veya sıklıkla meydana gelen advers etkileri karakterize eden bilgiler
Meloksikam ve diğer potansiyel miyelotoksik etkili ilaçlar ile tedavi gören hastalarda çok seyrek olarak agranülositoz vakası rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
ATC kodu: M01AC06

Meloksikam, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip, oksikam sınıfı bir NSAİ ilaçtır.

Meloksikamın antiinflamatuvar aktivitesi, enflamasyonun klasik modellerinde kanıtlanmıştır. Diğer NSAİ ilaçlar gibi, kesin etki mekanizması bilinmemektedir, bununla birlikte meloksikam dahil bütün NSAİ ilaçlar için ortak en azından bir etki mekanizması vardır: enflamasyon mediyatörleri olarak bilinen prostaglandinlerin biyosentezinin inhibisyonu.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Tek doz meloksikam tablet uygulamasından sonra, ortalama maksimum plazma konsantrasyonlarına süspansiyon formunda 2 saat ve katı dozaj (kapsüller ve tablet) formlarında 5-6 saat içerisinde ulaşılmaktadır.

Çoklu doz uygulamasıyla kararlı durum koşullarına 3-5 gün içerisinde ulaşılmıştır. Günde tek doz kullanımla ilacın plazma konsantrasyonlarında meydana gelen dip-tepe dalgalanmalar nispeten az olup 7,5 mg doz için 0,4-1,0 µg/mL ve 15 mg doz için 0,8-2 µg/mL aralığındadır (kararlı durumda sırasıyla C_{min} ve C_{maks} değerleri). Kararlı durumda meloksikamın maksimum plazma konsantrasyonlarına sırasıyla tablet, kapsül ve oral süspansiyon için 5-6 saat içerisinde ulaşılmaktadır. Bir yıldan uzun süren tedaviler için kararlı duruma ilk erişildiğinde görünenlere benzer ilaç konsantrasyonları ile sonuçlanır. Oral uygulamadan sonra meloksikamın emilim derecesi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez.

Dağılım:
Meloksikam başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanır (%99). Meloksikam sinoviyal sıvıya penetre olarak plazmadakinin yaklaşık yarısı düzeyinde bir konsantrasyona ulaşır.
Dağılım hacmi düşük olup, ortalama 11 L civarındadır. Bireyler arası değişkenlik %30-40 arasındadır.

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

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

Ortalama eliminasyon yarı-ömrü 20 saat civarındadır. Toplam plazma klerens değerleri ortalama 8 mL/dakika'dır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer/böbrek yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği ve hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği, meloksikam farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilemez. Son evre böbrek yetmezliğinde dağılım hacmindeki artış, daha yüksek serbest meloksikam konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir ve günlük 7,5 mg doz aşılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

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

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

Sıçanlarda yapılan oral üreme çalışmalarında, 1 mg/kg ve daha yüksek maternotoksik doz seviyelerinde, implantasyon inhibisyonu ve fetüsün resorpsiyonlarının arttığını göstermiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum sitrat (E331)
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Povidon
Silika kolloidal, susuz (E551)
Krospovidon
Magnezyum stearat (E572)

6.2. Geçimsizlikler
Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
10 ve 30 tablet içeren Al. folyo-PVC/PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres :Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe/İSTANBUL
Telefon :(0216) 398 10 63
Faks :(0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

208/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ