

1. LEGEMIDLETS NAVN

Meloxicam Bluefish 7,5 mg tabletter
Meloxicam Bluefish 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 7,5 mg og 15 mg meloksikam.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktosemonohydrat henholdsvis 43 mg og 86 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

7,5 mg: gulfarget, rund, flat skråkantet tablett med delestrek midt på den ene siden og glatt overflate på den andre. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

15 mg: gulfarget, rund, flat skråkantet tablett med delestrek midt på den ene siden og glatt overflate på den andre. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kortvarig symptomatisk behandling av forverring av osteoartrose.

Langvarig symptomatisk behandling av revmatoid artritt eller Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bivirkningene kan begrenses til et minimum ved å bruke laveste effektive dose over kortest mulig tid som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4). Pasientens behov for symptomatisk lindring og respons på behandlingen bør revurderes regelmessig, spesielt hos pasienter med osteoartrose.

Forverring av osteoartrose: 7,5 mg/dag (én tablett à 7,5 mg eller ½ tablett à 15 mg). Ved manglende effekt kan dosen om nødvendig økes til 15 mg/dag (to tabletter à 7,5 mg eller én tablett à 15 mg).

Revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt): 15 mg/dag (to tabletter à 7,5 mg eller én tablett à 15 mg). (Se også Spesielle pasientgrupper).

Avhengig av klinisk effekt kan dosen reduseres til 7,5 mg én gang daglig (én tablett à 7,5 mg eller ½ tablett à 15 mg).

DOSEN PÅ 15 MG/DAG MÅ IKKE OVERSKRIDES.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter og pasienter med økt risiko for bivirkninger (se pkt. 5.2):

Den anbefalte dosen for langtidsbehandling av revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom hos eldre pasienter er 7,5 mg/dag. Pasienter med økt risiko for bivirkninger bør starte behandlingen med 7,5 mg/dag (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2):

Hos dialysepasienter med alvorlig nyresvikt bør ikke dosen overskride 7,5 mg/dag. Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. pasienter med kreatininclearance over 25 ml/minutt). (Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehandling, se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2):

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3).

Barn og ungdom:

Meloxicam Bluefish 7,5 mg/15 mg tabletter er kontraindisert hos barn og ungdom under 16 år (se pkt. 4.3).

Dette legemidlet finnes i andre doseringer som kan være mer egnede.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Den totale daglige mengden skal tas som én oral enkeltdose sammen med vann eller annen væske til et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet er kontraindisert ved følgende tilstander:

- Svangerskap i 3. trimester (se pkt. 4.6).
- Barn og ungdom under 16 år.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfølsomhet overfor forbindelser med lignende virkning, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre. Meloxicam Bluefish skal ikke gis til pasienter som har utviklet symptomer på astma, nesepolypper, angioneurotisk ødem eller urtikaria etter inntak av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs.
- Tidligere gastrointestinal blødning eller perforasjon ved bruk av NSAIDs.
- Pågående eller tidligere gjentatte episoder (to eller flere påviste hendelser) med magesår/-blødning.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten dialysebehandling.
- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser.
- Alvorlig hjertesvikt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkningene kan begrenses til et minimum ved å bruke laveste effektive dose over kortest mulig tid som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.2 og gastrointestinal og kardiovaskulær risiko nedenfor).

Den anbefalte maksimale døgndosen bør ikke overskrides ved utilstrekkelig klinisk effekt, og et ekstra NSAID bør heller ikke legges til behandlingen, da dette kan øke toksisiteten uten at det er vist noen terapeutisk fordel. Samtidig bruk av Meloxicam Bluefish og andre NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere bør unngås.

Meloksikam er ikke egnet til behandling av pasienter som trenger akutt smertelindring.

Dersom det ikke er bedring etter flere dager bør den kliniske nytten av behandlingen revurderes.

Alle tidligere tilfeller av øsofagitt, gastritt og/eller magesår må utredes for å sikre at pasienten er helt restituert før behandling med meloksikam startes. En bør rutinemessig være oppmerksom på muligheten for tilbakefall hos pasienter som behandles med meloksikam og som tidligere har hatt slike lidelser.

Gastrointestinale effekter

Gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon som kan være fatal er rapportert med alle NSAIDs når som helst i løpet av behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAID-doser og er økt hos pasienter med tidligere magesår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Disse pasientene bør starte behandlingen med lavest mulig tilgjengelig dose.

Ulcusprofylakse (f.eks. med misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes til disse pasientene, samt hos pasienter som trenger samtidig behandling med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) eller andre legemidler som øker faren for gastrointestinale hendelser (se pkt. 4.5).

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig gastrointestinal blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, slik som heparin som kurativ behandling eller gitt til eldre, antikoagulantia som warfarin, orale kortikosteroider, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som acetylsalisylsyre, eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, inkludert acetylsalisylsyre gitt i antiinflammatoriske doser (≥ 1 g som enkeltinntak eller ≥ 3 g som total døgndose) (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår hos pasienter som får meloksikam, bør behandlingen avsluttes.

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (dvs. ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) da slik sykdom kan forverres (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

NSAIDs kan forårsake bronkospasme hos pasienter som har eller har hatt bronkialastma, og forsiktighet må derfor utvises dersom meloksikam gis til disse pasientene.

Væskeretensjon og ødem er rapportert i forbindelse med behandling med NSAIDs, og egnet monitorering og rådgivning er derfor nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat kongestiv hjertesvikt.

Klinisk monitorering av blodtrykk hos risikopasienter anbefales ved baseline og spesielt ved behandlingsstart med meloksikam.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av enkelte NSAIDs, inkludert meloksikam, (spesielt ved høye doser og ved langvarig behandling) kan assosieres med en liten økning i risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag). Det finnes ikke tilstrekkelige data for å kunne utelukke en slik risiko for meloksikam.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med meloksikam etter nøye

vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av mer langvarig behandling hos pasienter med økt risiko for hjertesykdom (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for slike reaksjoner tidlig i behandlingen, og i de fleste tilfellene oppsto reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned. Meloxicam Bluefish bør seponeres ved første tegn på hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Livstruende hudreaksjoner, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert ved bruk av meloksikam.

- Pasientene bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Det er størst risiko for at SJS eller TEN oppstår i løpet av de første behandlingsukene.
- Dersom symptomer eller tegn på SJS eller TEN (f.eks. progressivt hudutslett, ofte med blemmer eller slimhinnelesjoner) foreligger, bør behandling med Meloxicam Bluefish seponeres.
- Best resultat ved behandling av SJS og TEN skyldes tidlig diagnose og umiddelbar seponering av et mistenkt legemiddel. Tidlig seponering er forbundet med en bedre prognose.
- Dersom pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av meloksikam, må denne pasienten aldri starte med meloksikam igjen.

Tilfeller av fiksert legemiddelutslett (FDE) har blitt rapportert med meloksikam.

Meloksikam skal ikke reintrodes hos pasienter med tidligere meloksikamrelatert FDE. Mulig kryssreaktivitet med andre oksikamer kan forekomme.

Lever- og nyrefunksjonsparametre

Som for de fleste NSAIDs, er det rapportert sporadiske økninger i nivået av serumtransaminaser, serumbilirubin eller andre leverfunksjonsparametre, i tillegg til økning i serumkreatinin og blodurea, samt påvirkning av andre laboratorieverdier. De fleste av disse tilfellene var forbigående og var mindre avvik. Dersom slike avvik skulle vise seg å være signifikant eller vedvarende, bør inntak av meloksikam avbrytes og egnede undersøkelser gjennomføres.

Funksjonell nyresvikt

NSAIDs, som hemmer den vasodilaterende effekten av renale prostaglandiner, kan indusere funksjonell nyresvikt ved å redusere glomerulær filtrering. Denne bivirkningen er doseavhengig. I starten av behandlingen eller etter en doseøkning, anbefales nøye overvåking av diurese og nyrefunksjon hos pasienter med følgende risikofaktorer:

- Eldre
- Samtidig behandling med ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, sartaner, diuretika (se pkt. 4.5)
- Hypovolemi (uansett årsak)
- Kongestiv hjertesvikt
- Nyresvikt
- Nefrotisk syndrom
- Lupus nefropati
- Alvorlig leverdysfunksjon (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-skår ≥ 10)

I sjeldne tilfeller kan NSAIDs forårsake interstitiell nefritt, glomerulonefritt, renal medullær nekrose eller nefrotisk syndrom.

Hos hemodialysepasienter med terminal nyresvikt bør meloksikamdosen ikke være høyere enn 7,5 mg. Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. pasienter med kreatininclearance over 25 ml/minutt).

Natrium-, kalium- og væskeretensjon

Induksjon av natrium-, kalium- og væskeretensjon og påvirkning av de natriuretiske effektene av diuretika, kan forekomme med NSAIDs. Videre kan det oppstå en reduksjon av den antihypertensive effekten til antihypertensiva (se pkt. 4.5). Følgelig kan ødem, hjertesvikt eller hypertensjon utløses eller forverres hos utsatte pasienter. Klinisk monitorering er derfor nødvendig hos risikopasienter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan lettere forekomme ved diabetes eller samtidig behandling som øker kalemi (se pkt. 4.5). Kaliumverdiene bør derfor monitoreres regelmessig i slike tilfeller.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger tolereres ofte dårligere av eldre, skrøpelige eller svekkede individer, og disse krever derfor tett oppfølging. Som for andre NSAIDs er det nødvendig med spesiell forsiktighet hos eldre, som ofte har nedsatt nyre-, lever- og hjertefunksjon. Eldre pasienter har høyere frekvens av bivirkninger av NSAIDs, dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale (se pkt. 4.2).

Som alle andre NSAIDs kan meloksikam maskere symptomer på en underliggende infeksjonssykdom.

Som for alle legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntese kan bruk av meloksikam gi redusert fertilitet og anbefales ikke til kvinner som prøver å bli gravide. For kvinner som har problemer med å bli gravide eller som gjennomgår utredning for infertilitet bør seponering av meloksikam vurderes.

Meloxicam Bluefish inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Meloxicam Bluefish inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver Meloxicam Bluefish 7,5 mg og 15 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakodynamiske interaksjoner:

Andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre ≥ 3 g/dag:

Kombinasjon (se pkt. 4.4) med andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, inkludert acetylsalisylsyre gitt i antiinflammatoriske doser (≥ 1 g som enkeltinntak eller ≥ 3 g som total døgndose), anbefales ikke.

Kortikosteroider (f.eks. glukokortikoider):

Samtidig bruk av kortikosteroider krever forsiktighet på grunn av økt risiko for blødninger eller gastrointestinale sår.

Antikoagulantia eller heparin gitt til eldre eller i kurative doser:

Betydelig økt blødningsrisiko pga. hemming av platefunksjon og skade på gastroduodenalslimhinnen. Samtidig bruk av NSAIDs og perorale antikoagulantia anbefales ikke. NSAIDs kan øke effekten av antikoagulantia, som warfarin (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av NSAIDs og antikoagulantia eller heparin gitt til eldre eller i kurative doser anbefales ikke (se pkt. 4.4). I andre tilfeller av heparinbruk kreves forsiktighet på grunn av økt blødningsrisiko.

Dersom denne kombinasjonen ikke kan unngås, kreves nøye overvåking av INR.

Trombolytika og hemmere av blodplateaggregasjon:

Økt blødningsrisiko pga. hemming av platefunksjon og skade på gastroduodenalslimhinnen.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs):

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Diuretika, ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister:

NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Hos noen pasienter med svekket nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med svekket nyrefunksjon) kan samtidig bruk av ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister og forbindelser som hemmer cyclooxygenase resultere i ytterligere svekkelse av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen bør derfor administreres med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasientene bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør vurderes om nyrefunksjonen skal overvåkes etter oppstart av samtidig behandling, og deretter regelmessig (se også pkt. 4.4).

Andre antihypertensiva (f.eks. betablokkere):

Som for legemidlene i forrige avsnitt kan den antihypertensive effekten av betablokkere reduseres (pga. hemming av prostaglandiner med vasodilaterende effekt).

Kalsineurinhemmere (ciklosporin, takrolimus):

Nefrotoksisitet av kalsineurinhemmere kan økes av NSAIDs via renale prostaglandinmedierte effekter. Ved kombinasjonsbehandling må nyrefunksjon måles. Nøye overvåking av nyrefunksjonen anbefales, spesielt hos eldre.

Intrauterine innlegg (IUD):

Det er rapportert at NSAIDs reduser effekten av intrauterine innlegg.

En redusert effekt av intrauterine innlegg ved bruk av NSAIDs er tidligere rapportert, men dette trengs det ytterligere bekreftelse på.

Farmakokinetiske interaksjoner (effekt av meloksikam på farmakokinetikken til andre legemidler)

Litium:

Det er rapportert at NSAIDs kan øke litiumkonsentrasjonen i blodet (ved redusert nyreutskillelse av litium), som da kan nå toksiske verdier. Samtidig bruk av litium og NSAIDs anbefales ikke (se pkt. 4.4). Dersom denne kombinasjonen synes å være nødvendig bør plasmakonsentrasjonen av litium overvåkes nøye ved oppstart, justering og seponering av behandlingen med meloksikam.

Metotreksat:

NSAIDs kan redusere tubulær sekresjon av metotreksat og dermed øke plasmakonsentrasjonen av metotreksat. Samtidig bruk av NSAIDs anbefales derfor ikke til pasienter som får høye doser med metotreksat (> 15 mg/uke) (se pkt. 4.4).

Risiko for interaksjon mellom NSAID-preparater og metotreksat bør tas i betraktning også hos pasienter som får lave doser metotreksat, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom kombinasjonsbehandling er nødvendig bør blodcelletall og nyrefunksjon overvåkes. Forsiktighet bør utvises dersom både NSAIDs og metotreksat gis i løpet av tre dager, fordi plasmakonsentrasjonen av metotreksat kan øke og gi økt toksisitet.

Selv om farmakokinetikken til metotreksat (15 mg/uke) ikke ble påvirket i særlig grad av samtidig meloksikambehandling, bør det tas i betraktning at den hematologiske toksisiteten av metotreksat kan forsterkes ved behandling med NSAID-preparater (se ovenfor). (Se pkt. 4.8.)

Farmakokinetiske interaksjoner (effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til meloksikam)

Kolestyramin:

Kolestyramin øker eliminasjonen av meloksikam ved å forstyrre den enterohepatiske sirkulasjonen slik at clearance for meloksikam øker med 50 % og halveringstiden reduseres til 13 ± 3 timer. Denne interaksjonen har klinisk betydning.

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner ble funnet ved samtidig administrering av antacida, cimetidin eller digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløp og/eller embryo-/fosterutvikling. Data fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og varighet av behandlingen. Hos dyr er det vist at administrering av prostaglandinsyntesehemmere fører til økt pre- og postimplantasjonstap og embryo-/fosterdød. I tillegg er det rapportert økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

Fra og med 20. svangerskapsuke kan bruk av meloksikam medføre oligohydramniose som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsstart, og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg har det vært rapporter om konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, som i de fleste tilfeller opphørte etter seponering av behandlingen. Meloksikam skal derfor ikke brukes under første og andre trimester av graviditeten, hvis ikke strengt nødvendig. Dersom meloksikam brukes av kvinner som prøver å bli gravide, eller er gravide i første og andre trimester, bør dosen være så lav som mulig og varigheten av behandlingen så kort som mulig. Svangerskapskontroll med overvåking for oligohydramniose og konstriksjon av ductus arteriosus bør overveies etter flere dagers eksponering for meloksikam fra og med 20. svangerskapsuke. Meloksikam bør seponeres dersom oligohydramniose eller konstriksjon av ductus arteriosus påvises.

I tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for følgende:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor),

Moren og det nyfødte barnet kan i slutten av graviditeten være utsatt for følgende:

- mulig forlengelse av blødningstid, en antiaggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.
- hemming av uteruskontraksjon som kan resultere i forsinket eller forlenget fødsel.

Meloxicam Bluefish er derfor kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det foreligger ingen spesifikk erfaring for meloksikam, men det er kjent at NSAID-preparater skilles ut i morsmelk. Bruk er derfor ikke anbefalt hos kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ut fra den farmakodynamiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det imidlertid sannsynlig at meloksikam ikke har noen eller ubetydelig påvirkning på disse evnene. Det anbefales imidlertid å avstå fra å kjøre bil og bruke maskiner dersom det oppstår synsforstyrrelser eller døsigheit, svimmelhet eller andre sentralnervøse forstyrrelser.

4.8 Bivirkninger

a) Generell beskrivelse

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av enkelte NSAIDs (spesielt ved høye doser og ved langvarig behandling) kan assosieres med en liten økning i risiko for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert ved behandling med NSAIDs.

De vanligste bivirkningene er gastrointestinale. Peptiske sår, perforasjoner og gastrointestinale blødninger, av og til fatale, spesielt hos eldre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, magesmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4) er rapportert etter bruk av meloksikam. Gastritt er observert med lavere frekvens.

Frekvensen av bivirkninger som er angitt nedenfor er basert på forekomst i 27 kliniske studier med en behandlingsvarighet på minst 14 dager. Informasjonen er basert på kliniske studier med 15 197 pasienter som fikk behandling med daglige orale doser med 7,5 eller 15 mg meloksikamtabletter eller -kapsler over en periode på opptil ett år. Bivirkninger som er avdekket ved rapportering i forbindelse med administrering av det markedsførte preparatet er inkludert.

Bivirkningene er listet i henhold til følgende frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

b) Bivirkningstabell

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi

Sjeldne: Unormalt blodcelletall (inkludert differensialtelling av leukocytter), leukopeni, trombocytopeni

Svært sjeldne tilfeller av agranulocytose er rapportert (se avsnitt c).

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: Allergiske reaksjoner utenom anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner

Ikke kjent: Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Forstyrrelser i sinnsstemning, insomni og mareritt

Ikke kjent: Forvirringstilstand, desorientering

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Ørhet, hodepine

Mindre vanlige: Døsighet, søvnighet

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser, inkludert tåkesyn, konjunktivitt

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo

Sjeldne: Tinnitus

Hjertesykdommer

Sjeldne: Palpitasjoner

Karsykdommer

Mindre vanlige: Økt blodtrykk (se pkt. 4.4), rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Astma hos individer som er allergiske overfor acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Dyspepsi, kvalme, brekninger, magesmerter, forstoppelse, flatulens, diaré

Mindre vanlige: Okkult eller makroskopisk gastrointestinal blødning, stomatitt, gastritt, sure oppstøt

Sjeldne: Gastroduodenalsår, øsofagitt, kolitt

Svært sjeldne: Gastrointestinal perforasjon

Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner kan av og til være alvorlige og potensielt fatale, særlig hos eldre (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Leverfunksjonsforstyrrelser (f.eks. økte transaminaser eller bilirubin)

Svært sjeldne: Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Angioødem, pruritus, hudutslett

Sjeldne: Alvorlige hudreaksjoner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert (se pkt. 4.4), urtikaria

Svært sjeldne: Bulløs dermatitt, erythema multiforme

Ikke kjent: Fotosensitivitetsreaksjon, fiksert legemiddelutslett (se pkt. 4.4)

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Natrium- og væskeretensjon, hyperkalemi (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5), nyrefunksjonsforstyrrelser (økt serumkreatinin og/eller serumurea)

Svært sjeldne: Akutt nyresvikt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Ødem, inkludert ødem i nedre ekstremiteter

Undersøkelser

Mindre vanlige: Forbigående forstyrrelser i leverfunksjonstester (f.eks. forhøyede transaminaser eller bilirubin)
Forstyrrelser i laboratorietester for nyrefunksjon (f.eks. forhøyet kreatinin eller urea)

c) Beskrivelse av individuelle alvorlige og/eller hyppige bivirkninger

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av agranulocytose hos pasienter som fikk behandling med meloksikam og andre potensielt myelotoksiske legemidler (se pkt. 4.5).

d) Bivirkninger som ikke er observert i forbindelse med dette legemidlet, men som forekommer ved bruk av andre preparater i samme klasse

Organisk nyreskade som trolig resulterer i akutt nyresvikt: det er rapportert enkelttilfeller av interstitiell nefritt, akutt tubulær nekrose, nefrotisk syndrom og papillær nekrose (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer ved akutt overdosering med NSAIDs er vanligvis begrenset til letargi, døsighet, kvalme, oppkast og epigastrisk smerte, som vanligvis er reversible ved understøttende tiltak. Gastrointestinal blødning kan forekomme. Alvorlig forgiftning kan føre til hypertensjon, akutt nyresvikt, nedsatt leverfunksjon, respirasjonshemming, koma, kramper, sirkulasjonskollaps og hjertestans. Anafylaktoide reaksjoner er rapportert ved inntak av terapeutiske doser av NSAIDs og kan forekomme ved overdosering.

Pasienter bør behandles med symptomatiske og understøttende tiltak etter overdosering med NSAIDs. I en klinisk studie ble det vist økt eliminering av meloksikam når det ble gitt kolestyramin peroralt i doser på 4 g tre ganger daglig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ekskl. steroider, oksikamer, ATC-kode: M01A C06

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) i oksikamfamilien, med antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaper.

Den antiinflammatoriske virkningen av meloksikam er vist i klassiske inflammasjonsmodeller. Som for andre NSAIDs er den eksakte virkningsmekanismen fortsatt ukjent. Det finnes imidlertid minst én felles virkningsmekanisme for alle NSAIDs (inkludert meloksikam): hemming av biosyntesen av prostaglandiner, kjente inflammatoriske mediatorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Meloksikam absorberes i stor grad i mage-tarmkanalen. Dette gjenspeiles i en høy absolutt biotilgjengelighet på 89 % etter peroral administrering (kapsler). Det er vist at tabletter, mikstur og kapsler er bioekvivalente.

Etter administrering av én enkeltdose meloksikam nås gjennomsnittelig maksimal plasmakonsentrasjon innen to timer for suspensjonen og 5-6 timer for faste perorale legemiddelformer (kapsler og tabletter). Ved gjentatt dosering ble steady state nådd etter 3-5 dager. Dosering én gang daglig fører til relativt små variasjoner mellom minimum og maksimal plasmakonsentrasjon (henholdsvis C_{min} og C_{max} ved steady state) i området 0,4-1,0 mikrog/ml og 0,8-2,0 mikrog/ml ved doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg. Maksimal plasmakonsentrasjon av meloksikam ved steady state nås i løpet av 5-6 timer for tabletter, kapsler og mikstur. Vedvarende behandling i mer enn ett år fører til samme legemiddelkonsentrasjoner som de som er oppnådd ved steady state. Absorpsjonsgraden for meloksikam etter peroral administrering endres ikke ved samtidig inntak av mat.

Distribusjon

Meloksikam har høy grad av plasmaproteinbinding, hovedsakelig til albumin (99 %). Meloksikam går over i synovialvæsken og gir en konsentrasjon som er ca. halvparten av plasmakonsentrasjonen. Distribusjonsvolumet er lite, i gjennomsnitt 11 liter. Variasjon fra individ til individ er i størrelsesorden 30-40 %.

Biotransformasjon

Meloksikam gjennomgår omfattende biotransformasjon i leveren. Fire ulike metabolitter av meloksikam er funnet i urin, og alle er farmakodynamisk inaktive. Hovedmetabolitten, 5'-karboksymeloksikam (60 % av dosen) dannes ved oksidasjon av mellomproduktet 5'-hydroksymetylmeloksikam, som også utskilles i mindre grad (9 % av dosen). Studier *in vitro* tyder på

at CYP 2C9 spiller en viktig rolle i denne metabolismeveien, med et mindre bidrag fra isoenzymet CYP 3A4. Pasientens peroksidaseaktivitet er sannsynligvis ansvarlig for de to andre metabolittene, som utgjør henholdsvis 16 % og 4 % av administrert dose.

Eliminasjon

Meloksikam skilles hovedsakelig ut som metabolitter, og disse finnes i like mengder i urin og feces. Mindre enn 5 % av daglig dose skilles ut uendret i feces, mens kun spormengder av modersubstansen skilles ut i urin.

Gjennomsnittlig halveringstid er ca. 20 timer. Total plasmaclearance er i gjennomsnitt 8 ml/minutt.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Meloksikam har en lineær farmakokinetikk i det terapeutiske doseområdet 7,5 mg til 15 mg etter peroral eller intramuskulær administrering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever-/nyrefunksjon

Verken lett eller moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon har noen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til meloksikam. Ved terminal nyresvikt kan økningen i distribusjonsvolumet føre til høyere konsentrasjoner av fritt meloksikam, og en daglig dose på 7,5 mg må ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Eldre

Gjennomsnittlig plasmaclearance ved steady state hos eldre var litt lavere enn det som ble rapportert hos yngre individer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den toksikologiske profilen til meloksikam er i prekliniske studier lik den for NSAIDs: gastrointestinale sår og erosjoner, renal papillær nekrose ved høye doser og kronisk administrering hos to dyrearter.

Orale reproduksjonsstudier hos rotte har vist redusert eggøsning og hemming av implantering og embryotoksiske effekter (økt resorpsjon) ved doser som var toksiske for moryret, 1 mg/kg og høyere. Det ble ikke observert teratogene effekter av meloksikam i reproduksjonsstudier hos rotte og kanin ved doser på inntil 4 mg/kg hos rotte, eller 80 mg/kg hos kanin.

Disse dosenivåene var 5-10 ganger høyere enn de kliniske dosene (7,5-15 mg), basert på mg/kg dosering (person på 75 kg). Det er beskrevet føtotoxiske effekter ved slutten av drektigheten, effekter som er felles for alle prostaglandinsyntesehemmere. Det er ikke funnet holdepunkter for mutagene effekter, verken *in vitro* eller *in vivo*. Det er ikke funnet noen karsinogen risiko hos rotter eller mus ved doser langt høyere enn de som brukes klinisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert
Maisstivelse
Natriumsitrat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PVDC/Al)

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30 og 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

7,5 mg: 06-4094

15 mg: 06-4095

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.02.2008

Dato for siste fornyelse: 08.07.2012

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2023