

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Recoxa 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg meloxikamu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 15 mg tableta obsahuje 119,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté kulaté bikonvexní tablety se zkosenými hranami; z jedné strany s půlicí rýhou je nad půlicí rýhou vyraženo "B" a pod půlicí rýhou „19“, druhá strana je hladká.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobá symptomatická léčba exacerbací osteoartrózy.
- Dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.

Přípravek Recoxa je indikován u dospělých a dospívajících od 16 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Celková denní dávka by měla být podána v jedné denní dávce.

Možné nežádoucí účinky mohou být minimalizovány podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4).

Potřeba symptomatické úlevy a odpověď na léčbu by měly být u každého pacienta pravidelně přehodnocovány, zvláště u pacientů s osteoartrózou.

Exacerbace osteoartrózy

7,5 mg denně (tj. 1/2 tablety Recoxa 15 mg)

V případě potřeby, pokud nedochází ke zlepšení, může být dávka zvýšena na 15 mg denně (tj. 1 tableta Recoxa 15 mg).

Revmatoidní artritida a ankylozující spondylitida

15 mg denně (tj. 1 tableta Recoxa 15 mg) (viz také bod „Zvláštní skupiny pacientů“ níže). Podle terapeutické odpovědi může být dávka snížena na 7,5 mg denně (tj. 1/2tablety Recoxa 15 mg).

MAXIMÁLNÍ DENNÍ DÁVKA PŘÍPRAVKU NESMÍ PŘEKROČIT 15 MG.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (viz bod 5.2)

Doporučená denní dávka pro dlouhodobou léčbu revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u starších pacientů je 7,5 mg (viz také odstavec Pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků a bod 4.4).

Pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (viz bod 4.4)

Pacienti se zvýšenými rizikovými faktory nežádoucích účinků, např. trpícími gastrointestinálními poruchami nebo kardiovaskulárními poruchami, by měli zahájit léčbu dávkou 7,5 mg denně.

Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2)

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním ledvin (nedialyzovaných) (viz bod 4.3).

U dialyzovaných pacientů s těžkým selháním ledvin nemá denní dávka překročit 7,5 mg. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (např. pacienti s clearance kreatininu nad 25 ml/min) není třeba dávkování snižovat.

Porucha funkce jater (viz bod 5.2)

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávkování snižovat. (Pacienti s těžkou poruchou funkce jater viz bod 4.3)

Pediatrická populace

Meloxikam je kontraindikován u dětí a dospívajících do 16 let věku (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají během jídla, zapíjejí se vodou nebo jinou tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován v následujících případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- hypersenzitivita na látky s podobným účinkem, např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), kyselina acetylsalicylová;
- meloxikam nesmí být podáván pacientům, u kterých se objevily příznaky astmatu, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA;
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze, v souvislosti s předchozí léčbou NSA;
- aktivní nebo recidivující peptický vřed/krvácení v anamnéze (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- gastrointestinální (GI) krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné krvácivé poruchy;
- těžká jaterní insuficience;
- nedialyzovaná (nedialyzovatelná) těžká renální insuficience;
- děti a dospívající do 16 let věku;
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6);
- těžké srdeční selhání.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální (GI) a kardiovaskulární rizika uvedena níže).

Doporučená maximální denní dávka nesmí být zvyšována v případě nedostatečného léčebného účinku, ani nesmí být přidán další přípravek typu NSA, protože může zvýšit toxicitu, zatímco terapeutický prospěch nebyl prokázán. Je třeba se vyvarovat současného podání meloxikamu s jinými NSA přípravky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2. Pokud se stav nezlepší po několika dnech, klinický přínos léčby je třeba přehodnotit.

Meloxikam není vhodný k léčbě pacientů, kteří potřebují zmírnit akutní bolest.

Pokud se stav pacienta nezlepší do několika dnů, klinický přínos léčby se musí přehodnotit.

Pacienti s anamnézou ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu musí být před zahájením léčby meloxikamem doléčeni. U těchto pacientů musí být při léčbě meloxikamem trvale věnována pozornost případnému opakovanému výskytu příznaků výše uvedených typů onemocnění.

Gastrointestinální účinky

GI krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být smrtelné, byly hlášeny u všech přípravků ze skupiny NSA kdykoliv v průběhu léčby, ať už s nebo bez varovných symptomů či závažných GI příhod v anamnéze.

Riziko GI krvácení, ulcerace nebo perforace se zvyšuje se vzrůstajícími dávkami NSA, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zvláště pak komplikovaného krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a také u starších pacientů. Léčba by u těchto pacientů měla být zahájena co nejnížší možnou dávkou. U těchto pacientů by se mělo také zvážit kombinované podávání s gastroprotektivními přípravky (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy), což platí také pro pacienty vyžadující souběžně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiné léky zvyšující pravděpodobnost výskytu gastrointestinálních komplikací (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, zvláště ti starší, by měli hlásit jakékoliv nezvyklé abdominální symptomy (především pak GI krvácení), a to zvláště v počátečních fázích léčby.

U pacientů užívajících současně léčbu, která by mohla zvýšit riziko vzniku ulcerací nebo krvácení, například heparin podávaný léčebně nebo v rámci použití v geriatrici, antikoagulancia, jako je warfarin, nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léky nebo kyselina acetylsalicylová podávaná v dávkách ≥ 500 mg v jednorázové dávce nebo ≥ 3 g v celkové denní dávce, se kombinace s meloxikamem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dojde-li ke GI krvácení nebo ulceraci u pacientů léčených přípravkem Recoxa, je nutno podávání tohoto přípravku přerušit.

NSA je nutno podávat opatrně pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), neboť může dojít k exacerbaci stavu (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého městnavého srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Doporučuje se klinické sledování krevního tlaku na počátku léčby u rizikových pacientů, zejména během zahájení léčby meloxikamem.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro meloxikam.

Podávání přípravku Recoxa je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, periferní arteriální chorobou a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Kožní reakce

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití meloxikamu.

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvních týdnech léčby.

Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba meloxikamem má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití meloxikamu, nesmí být meloxikam u pacienta nikdy znovu nasazen.

V souvislosti s léčbou meloxikamem byly hlášeny případy fixního lékového exantému (fixed drug eruption, FDE).

Pacientům, kteří mají v anamnéze FDE související s meloxikamem, se nemá meloxikam opětovně podávat. Může se vyskytnout potenciální zkřížená reaktivita s jinými oxikamy.

Parametry jaterních a renálních funkcí

Stejně jako u většiny NSA bylo hlášeno příležitostné zvýšení sérových hladin aminotransferáz, bilirubinu nebo jiných parametrů jaterních funkcí, stejně jako zvýšení hladiny sérového kreatininu, zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi a další odchylky laboratorních hodnot. Ve většině těchto případů se jednalo o přechodné a mírné abnormality. Pokud by byla taková abnormalita významná nebo přetrvávající, má být podávání meloxikamu ukončeno a mají být provedena příslušná vyšetření.

Funkční selhání ledvin

NSA inhibují vazodilatační účinek renálních prostaglandinů a mohou vyvolat funkční selhání ledvin tím, že snižují glomerulární filtraci. Tento nežádoucí účinek je závislý na dávce. Na počátku léčby nebo po zvýšení dávky je doporučeno pečlivé monitorování diurézy a renálních funkcí u pacientů s následujícími rizikovými faktory:

- starší pacienti;
- současná léčba léky jako jsou ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, sartany, diuretika (viz bod 4.5);
- hypovolemie (z jakékoli příčiny);
- městnavé srdeční selhání;
- selhání ledvin;
- nefrotický syndrom;
- lupusová nefropatie;
- těžká porucha funkce jater (sérový albumin < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥10).

Při užívání NSA se mohou vzácně vyskytnout případy intersticiální nefritidy, glomerulonefritidy, renální medulární nekrózy nebo nefrotického syndromu.

U pacientů v konečném stadiu selhání ledvin na hemodialýze nemá dávka přípravku Recoxa přesáhnout 7,5 mg. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (tj. u pacientů s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není nutné snížení dávky.

Retence sodíku, draslíku a vody

V souvislosti s užíváním NSA se může vyskytnout retence sodíku, draslíku a vody a interference s natriuretickými účinky diuretik. Dále může dojít ke snížení antihypertenzního účinku antihypertenziv (viz bod 4.5). V důsledku toho může u citlivých pacientů dojít ke vzniku edému, srdečního selhání nebo hypertenze, nebo k jejich zhoršení. Klinické sledování je proto u rizikových pacientů nezbytné (viz body 4.2 a 4.3).

Hyperkalemie

Rozvoj hyperkalemie může být usnadněn existencí diabetu nebo při současné léčbě, u níž je známo, že zvyšuje kalemii (viz bod 4.5). V takových případech musí být prováděno pravidelné sledování hodnot draslíku.

Kombinace s pemetrexedem

U pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí, kteří užívají pemetrexed, je nutno podávání meloxikamu přerušit po dobu nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání, a nejméně 2 dny následující po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

Další upozornění a opatření

Starší a oslabení pacienti nebo pacienti slabší tělesné konstituce mohou vykazovat horší toleranci možných nežádoucích účinků, a proto je nutno pečlivě je sledovat. Stejně jako u jiných NSA je nutná zvláštní opatrnost u starších pacientů, u nichž je vyšší pravděpodobnost poruch funkce ledvin, jater nebo srdce. Výskyt nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být smrtelné, je častější u starších pacientů (viz bod 4.2).

Meloxikam, stejně jako ostatní léky skupiny NSA, může maskovat symptomy probíhajícího infekčního onemocnění.

Zhoršení plodnosti u žen

Podávání meloxikamu, stejně jako kteréhokoliv jiného léku, o kterém je známo, že působí jako inhibitor cyklooxygenázy/syntézy prostaglandinů, může vést k poruchám plodnosti a není doporučováno ženám, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají problémy s početím nebo které jsou vyšetřovány pro neplodnost, by se mělo zvážit vysazení meloxikamu (viz bod 4.6).

Přípravek Recoxa obsahuje laktosu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rizika spojená s hyperkalemií

Určité léčivé přípravky nebo terapeutické skupiny mohou vyvolat hyperkalemii: draselné soli, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSA, (nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný) heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim.

Vznik hyperkalemie může záviset na dalších přidružených faktorech.

Toto riziko se zvyšuje, pokud jsou výše uvedené léčivé přípravky podávány společně s meloxikamem.

Farmakodynamické interakce

Další NSA a kyselina acetylsalicylová

Kombinace s dalšími NSA a kyselinou acetylsalicylovou podávanou v dávkách ≥ 500 mg v jednorázové dávce nebo ≥ 3 g v celkové denní dávce se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy (např. glukokortikoidy)

Současné podávání s kortikosteroidy vyžaduje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení nebo gastrointestinálních ulcerací (viz bod 4.4).

Antikoagulancia nebo heparin

Výrazně zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice. Účinek antikoagulancií, např. warfarinu, může být zvýšen současným podáváním NSA (viz bod 4.4). Současné podávání léků skupiny NSA a antikoagulancií nebo heparinu podávaného v geriatrické nebo v léčebných dávkách se nedoporučuje (viz bod 4.4).

V ostatních případech (např. preventivní dávky) vyžaduje užívání heparinu opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení.

Pokud se nelze takovéto kombinaci vyhnout, je nutno pečlivě monitorovat INR.

Trombolytika a protideštičkové léky

Zvýšené riziko krvácení je dáno sníženou funkcí destiček a poškozením gastroduodenální sliznice.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté receptorů pro angiotenzin II

NSA mohou snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. U některých pacientů s poškozenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s poškozenou funkcí ledvin) může současné podání ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II a látek inhibujících cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto by tato kombinace měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být přiměřeně hydratováni, renální funkce musí být pečlivě sledovány po zahájení souběžné léčby a dále v pravidelných intervalech (viz také bod 4.4).

Jiná antihypertenziva (např. beta-blokátory)

Stejně jako u předchozích léků může dojít ke snížení antihypertenzního účinku beta-blokátorů (v důsledku inhibice prostaglandinů s vazodilatačním účinkem).

Inhibitory kalcineurinu (např. cyklosporin, takrolimus)

Léky skupiny NSA mohou zvyšovat nefrotoxicitu inhibitorů kalcineurinu působením na renální prostaglandiny. Při kombinované léčbě je třeba monitorovat renální funkce. Pečlivé sledování renálních funkcí se doporučuje zvláště u starších pacientů.

Deferasirox

Současné podávání meloxikamu s deferasiroxem může zvýšit riziko vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků. Při kombinaci těchto léčivých přípravků je nutná opatrnost.

Farmakokinetické interakce (účinky meloxikamu na farmakokinetiku jiných léků)

Lithium

Bylo popsáno, že NSA zvyšují hladiny lithia v krvi (prostřednictvím snížení jeho renálního vylučování), které pak mohou dosáhnout toxických hodnot. Současné podávání lithia a NSA se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nezbytná, je nutno plazmatické koncentrace lithia pečlivě monitorovat během zahájení léčby, při změně dávky a ukončení léčby meloxikamem.

Metotrexát

NSA mohou snižovat tubulární sekreci metotrexátu, čímž vedou ke zvýšení jeho plazmatických koncentrací. Z tohoto důvodu se současné podávání NSA u pacientů léčených vysokými dávkami metotrexátu (více než 15 mg/týden) nedoporučuje (viz bod 4.4).

Riziko interakcí mezi NSA a metotrexátem je nutno zvážit též u pacientů s nízkými dávkami metotrexátu, a to zejména u pacientů s poškozenou funkcí ledvin. V případě, že je kombinovaná léčba nezbytná, je třeba monitorovat krevní obraz a funkci ledvin. Je nutná opatrnost v případě, že NSA a metotrexát jsou souběžně podávány po dobu 3 dnů, kdy se plazmatická hladina metotrexátu může zvýšit a být příčinou zvýšené toxicity.

Ačkoliv farmakokinetika metotrexátu (15 mg/týden) nebyla významně ovlivněna současným podáváním meloxikamu, je nutno brát v úvahu, že NSA mohou zesilovat hematologickou toxicitu metotrexátu (viz výše). (Viz bod 4.8).

Pemetrexed

Při současném podávání meloxikamu s pemetrexedem u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45 až 79 ml/min) je nutno podávání meloxikamu přerušit nejméně 5 dní před podáním pemetrexedu, v den jeho podání, a nejméně po 2 dny následující po podání pemetrexedu. Pokud je podávání kombinace meloxikamu s pemetrexedem nutné, je třeba pacienty pečlivě sledovat, zejména s ohledem na myelosupresi a gastrointestinální nežádoucí účinky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 45 ml/min) se současné podávání meloxikamu s pemetrexedem nedoporučuje.

U pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) může vést meloxikam v dávkách 15 mg ke snížení eliminace pemetrexedu a v důsledku toho ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků pemetrexedu. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při podávání meloxikamu v dávce 15 mg současně s pemetrexedem u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min).

Farmakokinetické interakce: účinky jiných léků na farmakokinetiku meloxikamu

Kolestyramin

Kolestyramin urychluje eliminaci meloxikamu tím, že ruší enterohepatální cirkulaci, takže clearance meloxikamu vzrůstá o 50 % a poločas se zkracuje na 13 ± 3 hodiny. Tato interakce je klinicky významná.

Farmakokinetické interakce: účinky současného užívání meloxikamu s jinými léčivými přípravky na farmakokinetiku

Perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny a nateglinid)

Meloxikam je téměř kompletně eliminován jaterním metabolismem, při kterém jsou přibližně dvě třetiny eliminovány pomocí enzymů cytochromu (CYP) P450 (převážně CYP 2C9 a částečně CYP 3A4) a jedna třetina jinými mechanismy, jako je oxidace peroxidázou. Pokud je meloxikam podáván současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo jsou metabolizovány CYP 2C9 a/nebo CYP 3A4, je třeba zvážit potenciální farmakokinetické interakce. Interakce prostřednictvím CYP 2C9 lze očekávat při kombinaci s léčivými přípravky, jako jsou perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny a nateglinid), což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků a meloxikamu. U pacientů užívajících meloxikam současně s deriváty sulfonylmočoviny nebo nateglinidem je třeba pečlivě sledovat riziko hypoglykemie.

Žádné klinicky významné lékové interakce nebyly zjištěny při současném podávání antacid, cimetidinu a digoxinu.

Pediatrická populace

Studie interakce byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může negativně ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj zárodku a plodu. Výsledky epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a srdečních malformací po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů v raném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace se zvýšilo z necelého 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat bylo prokázáno, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k vyšším ztrátám zárodků v období před implantací i po ní a ke zvýšené embryonální/fetální úmrtnosti. Kromě toho byl u zvířat ošetřovaných v organogenetickém období inhibitory syntézy prostaglandinů zjištěn zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání meloxikamu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství meloxakampodáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud meloxikam užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnížší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání meloxikamu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání meloxikamu ukončeno.

Ve třetím trimestru těhotenství může použití jakéhokoliv inhibitoru syntézy prostaglandinů vyvolat u plodu:

- kardiopulmonální toxicitu (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- poruchu funkce ledvin, která může vést až k selhání ledvin s oligohydramniózou (viz výše);

u matky a novorozence na konci těhotenství:

- možné prodloužení doby krvácení, antiagregační účinek se může objevit dokonce při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí, což vede ke zpoždění nebo prodloužení porodu;

Proto je přípravek Recoxa ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Přestože nejsou k dispozici žádné specifické zkušenosti s meloxikamem, je známo, že NSA přechází do mateřského mléka. Podání se proto u kojících žen nedoporučuje.

Fertilita

Použití meloxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků, o kterých je známo, že působí jako inhibitory cyklooxygenázy/syntézy prostaglandinů, může ovlivnit ženskou fertilitu a nedoporučuje se ženám, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost, je třeba zvážit vysazení meloxikamu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zabývající se vlivem na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak dle farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích účinků meloxikam pravděpodobně nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na uvedené schopnosti. Pokud však dojde k poruchám zraku, včetně rozmazaného vidění, závratí, ospalosti, vertigu nebo jiným poruchám centrálního nervového systému, je vhodné zdržet se řízení a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Obecný popis

Klinická studie a epidemiologické údaje naznačují, že podávání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným nárůstem rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Mohou se vyskytnout peptické vředy, perforace nebo GI krvácení, někdy smrtelné, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4). Po podání přípravku byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, meléna, hematemeza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedených níže jsou založeny na odpovídajících výskytech hlášených nežádoucích účinků ve 27 klinických studiích při léčbě trvající nejméně 14 dní. Informace jsou založeny na klinických studiích zahrnujících 15 197 pacientů léčených denní perorální dávkou meloxikamu 7,5 nebo 15 mg ve formě tablet nebo tobolek po dobu až 1 roku. Zahrnuty jsou i nežádoucí účinky, které vyšly najevo po uvedení na trh jako důsledek hlášení získaných v souvislosti s podáváním přípravku.

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky meloxikamu podle jejich frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

b) Tabulka nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anémie

Vzácné: abnormální krevní obraz (včetně diferenciálního počtu bílých krvinek), leukopenie, trombocytopenie

Byly hlášeny velmi vzácné případy agranulocytózy (viz bod c).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: alergické reakce jiné než anafylaktické nebo anafylaktoidní

Není známo: anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné: poruchy nálady, noční můry

Není známo: stav zmatenosti, dezorientace

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, ospalost

Poruchy oka

Vzácné: poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Vzácné: tinnitus

Srdeční poruchy

Vzácné: palpitace

V souvislosti s léčbou NSA bylo hlášeno selhání srdce.

Cévní poruchy

Méně časté: zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.4), zrudnutí

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: astma u určitých jedinců s alergií na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné NSA

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: gastrointestinální poruchy jako je dyspepsie, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, plynatost, průjem

Méně časté: okultní nebo makroskopické gastrointestinální krvácení, stomatitida, gastritida, říhání

Vzácné: kolitida, gastroduodenální vředy, ezofagitida

Velmi vzácné: gastrointestinální perforace

Není známo: pankreatitida

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace mohou být v některých případech závažné a potenciálně fatální zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: poruchy funkce jater (např. zvýšení hladin aminotransferáz nebo bilirubinu)

Velmi vzácné: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: angioedém, pruritus, vyrážka

Vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, urtikarie

Velmi vzácné: bulózní dermatitida, erythema multiforme

Není známo: fotosenzitivní reakce, fixní lékový exantém (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence sodíku a vody, hyperkalemie (viz body 4.4 a 4.5), abnormální výsledky testu renálních funkcí (zvýšení hladin sérového kreatininu a/nebo sérové urey)

Velmi vzácné: akutní selhání ledvin zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: ženská neplodnost, opožděná ovulace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: edém včetně otoku dolních končetin

c) Informace charakterizující individuální závažné a/nebo často se vyskytující nežádoucí účinky

Byly hlášeny velmi vzácné případy agranulocytózy u pacientů léčených meloxikamem a jinými potenciálně myelotoxickými přípravky (viz bod 4.5).

d) Nežádoucí účinky, které zatím nebyly pozorovány v souvislosti s podáváním tohoto přípravku, ale obecně je známo, že je způsobují jiné látky ze skupiny

Organické renální poškození pravděpodobně vedoucí k akutnímu selhání ledvin: byly hlášeny velmi vzácné případy intersticiální nefritidy, akutní tubulární nekrózy, nefrotického syndromu a papilární nekrózy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky po akutním předávkování NSA se obvykle omezují na letargii, ospalost, nauzeu, zvracení a bolesti v epigastriu, které jsou při podpůrné léčbě obecně reverzibilní. Může se objevit gastrointestinální krvácení. Těžká otrava může vyvolat hypertenzi, akutním selhání ledvin, poruchy funkce jater, dechový útlum, kóma, křeče, kardiovaskulární kolaps a srdeční zástavu. Anafylaktoidní reakce byly hlášeny při terapeutickém užívání NSA a mohou se objevit po předávkování.

Léčba

Po předávkování NSA je nutno pacienty léčit symptomaticky a podpůrně. V klinické studii bylo demonstrováno urychlené odstranění meloxikamu perorálním podáváním 4 g kolestyraminu třikrát denně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, oxikamy
ATC kód: M01AC06

Meloxikam je nesteroidní protizánětlivý lék (NSA) ze skupiny oxikamů s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Protizánětlivý účinek meloxikamu byl prokázán v standardních modelech zánětu. Stejně jako u jiných NSA přesný mechanismus účinku zůstává neznámý. Nicméně je zde alespoň jeden způsob účinku společný pro všechny NSA (včetně meloxikamu): inhibice biosyntézy prostaglandinů, což jsou známé mediátory zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Meloxikam se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu, což se odráží ve vysoké biologické dostupnosti kolem 90 % po perorálním podání (tobolky). Bylo prokázáno, že tablety, perorální suspenze a tobolky jsou bioekvivalentní.

Po podání jednotlivé dávky meloxikamu je dosaženo průměrných maximálních plazmatických koncentrací během 2 hodin u suspenze a během 5-6 hodin u pevných perorálních farmaceutických forem (tobolky a tablety).

Po opakovaném podávání bylo rovnovážného stavu dosaženo během 3 až 5 dní. Dávkování 1x denně vede k plazmatickým koncentracím léku s relativně malým kolísáním horních a spodních hodnot v rozmezí 0,4 - 1 µg/ml pro dávku 7,5 mg a 0,8 - 2,0 µg/ml u dávky 15 mg (C_{min} a C_{max} v rovnovážném stavu). Maximálních plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu meloxikam dosahuje během pěti až šesti hodin u tablet, tobolek a perorální suspenze. Souvislá léčba po dobu delší než jeden rok vede k podobným koncentracím léku, jaké jsou zjišťovány při prvním dosažení rovnovážného stavu.

Rozsah absorpce meloxikamu po perorálním podání není ovlivněn současným příjmem potravy nebo podáním anorganických antacid.

Distribuce

Meloxikam se velmi silně váže na plazmatické proteiny, zejména albumin (99 %). Meloxikam proniká do synoviální tekutiny, kde dosahuje přibližně polovičních koncentrací proti plazmě.

Distribuční objem je nízký, průměrně 11 litrů po intramuskulárním nebo intravenózním podání a ukazuje interindividuální variabilitu v řádu 7-20 %. Distribuční objem po opakovaném perorálním podání meloxikamu (7,5–15 mg) je přibližně 16 litrů s koeficienty variability v řádu 11–32 %.

Biotransformace

Meloxikam podléhá rozsáhlé biotransformaci v játrech. V moči byly identifikovány čtyři různé metabolity, které jsou všechny farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxikam (60 % dávky), vzniká oxidací intermediárního metabolitu 5-hydroxymethylmeloxikamu, který se vylučuje v menší míře také (9 % dávky). Studie *in vitro* naznačují, že v této metabolické dráze meloxikamu hraje důležitou roli CYP 2C9 s menším přispěním izoenzymu CYP 3A4. Za dva další metabolity je u pacientů pravděpodobně odpovědná peroxidázová aktivita, přičemž tyto metabolity tvoří 16 % a 4 % z podané dávky.

Eliminace

Meloxikam je vylučován převážně ve formě metabolitů a objevuje se ve stejném rozsahu v moči a ve stolici. Méně než 5 % denní dávky je vylučováno nezměněno stolicí a pouze stopové množství mateřské sloučeniny se vylučuje močí.

Průměrný eliminační poločas se pohybuje mezi 13-25 hodinami po perorálním, intramuskulárním a intravenózním podání. Celková plazmatická clearance dosahuje přibližně 7-12 ml/min po jednorázové dávce podané perorálně, intravenózně nebo rektálně.

Linearita/nelinearita

Meloxikam vykazuje lineární farmakokinetiku v terapeutickém dávkovém rozmezí 7,5 mg - 15 mg po perorálním nebo intramuskulárním podání.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater/ledvin

Ani porucha funkce jater, ani lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxikamu. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin měli významně vyšší celkovou clearance. Snížená vazba na proteiny byla pozorována u pacientů se selháním ledvin v terminální fázi. Při terminálním selhání ledvin může zvýšení distribučního objemu vést k vyšším koncentracím volného meloxikamu (viz body 4.2 a 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů mužů byly průměrné farmakokinetické parametry srovnatelné s mladšími pacienty muži. Starší pacientky vykazovaly vyšší hodnoty AUC a delší poločas eliminace ve srovnání s mladšími pacienty obou pohlaví. U starších pacientů byla průměrná plazmatická clearance v rovnovážném stavu mírně nižší než clearance zjištěná u mladších jedinců (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie potvrdily, že meloxikam má stejný toxikologický profil jako ostatní NSA: gastrointestinální ulcerace a eroze, nekróza renálních papil při dlouhodobém podávání vyšších dávek u dvou zvířecích druhů.

Perorální reprodukční studie u potkanů prokázaly snížení ovulace, inhibici nidace a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) u březích samic v dávkách 1 mg/kg a vyšších. Studie reprodukční toxicity u

potkanů a králíků neodhalily teratogenitu až do perorální dávky 4 mg/kg u potkanů a 80 mg/kg u králíků.

Tyto dávky převýšily klinické dávky (7,5 -15 mg) 10x až 5x v přepočtu na mg/kg tělesné hmotnosti (člověk o tělesné hmotnosti 75 kg). Fetotoxické účinky na konci gestace byly popsány jako průvodní jev společný všem inhibitorům prostaglandinů.

Nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita *in vitro* ani *in vivo*. Riziko kancerogenity u potkanů a myší nebylo prokázáno ani při podávání dávek mnohem vyšších než těch užívaných v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, dihydrát natrium-citrátu, krospovidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný blistr z PVC/PVDC/Alu, příbalová informace, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 60 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/161/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 10. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 11. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2023