

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meloxicam Teva 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg meloxicamu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 66,22 mg laktózy ve formě monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Mramorované žluté podlouhlé tablety z jedné strany pod sebou vyryto „^{MLX} 15 “ z druhé strany s půlící rýhou.

Půlící rýha slouží pouze k usnadnění rozdělení tablety za účelem snazšího polykání a ne k rozdělení na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Meloxicam Teva je indikován u dospělých a dospívajících od 16 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Celková denní dávka přípravku se podává jednorázově.

Výskyt nežádoucích účinků může být minimalizován užitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke kontrole příznaků (viz bod 4.4).

Potřeba symptomatické úlevy a terapeutická odpověď musí být u každého pacienta periodicky přehodnocována, a to zejména u pacientů s osteoartritidou.

Exacerbace osteoartrózy: 7,5 mg jednou denně. Pokud nedojde ke zlepšení, lze dávku podle potřeby zvýšit na 15 mg jednou denně.

Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida: 15 mg jednou denně (jedna 15 mg tableta) (viz též „Zvláštní populace“). Podle terapeutické odpovědi lze dávku snížit na 7,5 mg jednou denně.

NEPŘEKRAČUJTE DÁVKU 15 MG/DEN.

Zvláštní populace

Starší pacienti (viz bod 5.2):

Doporučená dávka pro dlouhodobou léčbu revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u starších pacientů je 7,5 mg/den (viz také body 4.2 „Pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků“ a 4.4).

Pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (viz bod 4.4):

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, např. s anamnézou gastrointestinálního onemocnění nebo s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění, léčba má být zahájena dávkou 7,5 mg denně.

Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2):

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

U pacientů s terminálním selháním ledvin na hemodialýze nesmí dávka překročit 7,5 mg/den. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (pacienti s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater (viz bod 5.2):

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávek (pacienti s těžkou poruchou funkce jater viz bod 4.3).

Pediatrická populace:

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u dětí a dospívajících do 16 let (viz bod 4.3).

Meloxicam je k dispozici též v jiných dávkách, jejichž podání může být vhodnější.

Způsob podání

Perorální podání.

Celková denní dávka má být užitá jednorázově během jídla a zapita vodou či jiným nápojem.

4.3 Kontraindikace

Tento 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, například na nesteroidní antirevmatika (NSAID) a kyselinu acetylsalicylovou. Meloxicam nesmí být podáván pacientům, u kterých se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID objevilo astma, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka.
- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)
- u dětí a dospívajících do 16 let
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze související se předchozím podáváním NSAID
- aktivní nebo v anamnéze recidivující peptický vřed/hemorhagie (dvě a více typických epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- těžké poškození jaterních funkcí
- nedialyzovaní pacienti s těžkým renálním selháním
- gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné krvácivé poruchy v anamnéze
- těžké srdeční selhání

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků může být minimalizován užitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke kontrole příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

Doporučená maximální denní dávka nesmí být překročena ani v případě nedostatečného léčebného účinku, ani nesmí být k léčbě přidána další NSAID, protože by mohlo dojít ke zvýšení toxicity bez současného terapeutického přínosu. Meloxikam by neměl být podáván současně s jinými NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenasy-2 (viz bod 4.5).

Meloxikam není vhodný k léčbě pacientů, kteří vyžadují úlevu od akutní bolesti.

Pokud do několika dnů nedojde ke zlepšení, musí být přehodnocena klinická prospěšnost léčby.

Pacienti s anamnézou ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu musí být před zahájením léčby meloxikamem vyšetřeni, zda byli doléčeni. Těmto pacientům je nutné věnovat v průběhu léčby meloxikamem stálou pozornost vzhledem k možné recidivě uvedených onemocnění.

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly popsány kdykoliv v průběhu léčby po podání všech typů NSAID, a to s nebo bez varovných příznaků nebo předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforace roste se zvyšující se dávkou NSAID u pacientů s vředovou chorobou v anamnéze, zvláště pokud bylo komplikované krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) a také u pacientů vyžadujících současné podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové nebo jiných přípravků, které zvyšují gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

U pacientů léčených souběžně přípravky, které mohou zvyšovat nebezpečí ulcerace nebo krvácení, jako je heparin podávaný v rámci kurativní léčby nebo v geriatрии, antikoagulancia, jako je warfarin, jiná NSAID nebo kyselina acetylsalicylová podávaná v dávkách ≥ 500 mg jako jednorázová dávka nebo ≥ 3 g jako celkové denní množství, se kombinace s meloxikamem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů dostávajících meloxikam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba má být ukončena.

NSAID by se měly být s opatrností podávány pacientům s gastrointestinálním onemocněním (ulcerativní kolitida, Crohnova nemoc) v anamnéze, protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Pacienty s hypertenzí v anamnéze a/nebo pacienty s mírným nebo středně závažným městnavým srdečním selháním je nutné vhodně monitorovat a informovat je, protože v souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky bylo hlášeno zadržování tekutin a otoky.

Zvláště na začátku léčby meloxikamem se doporučuje klinicky sledovat krevní tlak rizikové skupiny pacientů. Údaje z klinického sledování a epidemiologická data naznačují, že užití některých NSAID včetně meloxikamu (hlavně ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například

infarkt myokardu nebo mozková příhoda). K vyloučení tohoto rizika u meloxikamu není dostatek údajů. Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, nemocemi periferních a/nebo mozkových cév musí být léčeni meloxikamem pouze po pečlivém uvážení. Podobná úvaha je namístě před zahájením dlouhodobé léčby u pacientů s kardiovaskulárním rizikem (tj. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Kožní reakce

Při užívání meloxikamu byl hlášen výskyt život ohrožujících kožních reakcí: Exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonova syndrom (SJS) a toxické epidermální nekrolýza (TEN). Pacienti by měli být poučeni o možných příznacích a pečlivě sledováni pro možné kožní reakce. Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN je během prvního měsíce léčby. Pokud se vyskytnou příznaky exfoliativní dermatitidy, SJS nebo TEN (např. progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo mukózními lézemi) nebo jiné známky hypersenzitivity, léčba meloxikamem by měla být ukončena. Nejlepší výsledky při zvládnutí těchto reakcí jsou spojeny s včasnou diagnózou a bezprostředním přerušением podávání podezřelého léčivého přípravku. Časné ukončení léčby je spojeno s lepší prognózou. Jestliže se u pacienta vyskytla exfoliativní dermatitida, SJS nebo TEN po užití meloxikamu, léčba meloxikamem nesmí být u tohoto pacienta již nikdy zahájena.

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.

Prametry funkce jater a ledvin

Stejně jako u většiny NSAID bylo hlášeno občasné zvýšení hladin sérových aminotransferáz, zvýšení hladin sérového bilirubinu či jiných parametrů jaterních funkcí a rovněž zvýšení hladin sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi a další odchylky laboratorních parametrů. Tyto abnormality jsou většinou přechodné a mírné. Pokud je některá z těchto odchylek významná nebo trvalá, musí být podávání meloxikamu ukončeno a musí být provedena náležitá vyšetření.

Funkční renální selhání

NSAID mohou prostřednictvím inhibice vasodilatačního účinku renálních prostaglandinů vyvolat funkční renální selhání v důsledku redukce glomerulární filtrace. Tento nežádoucí účinek je závislý na dávce. Na začátku léčby nebo po zvýšení dávky se doporučuje pečlivě sledovat funkci ledvin včetně objemu diurézy u pacientů s následujícími rizikovými faktory:

- starší pacienti
- současná léčba léky jako jsou ACE inhibitory, antagonisté angiotenzinu II, sartany, diuretika (viz bod 4.5)
- hypovolémie (z jakékoli příčiny)
- městnavé srdeční selhání
- renální selhání
- nefrotický syndrom
- lupusová nefropatie
- závažné poškození funkce jater (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥ 10)

Ve vzácných případech mohou NSAID vyvolat intersticiální nefritidu, glomerulonefritidu, medulární nekrózu ledvin nebo nefrotický syndrom.

U pacientů s terminálním selháním ledvin na hemodialýze dávka nesmí překročit 7,5 mg/den. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (pacienti s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min).

Retence sodíku, draslíku a vody

Při podávání NSAID může dojít k retenci sodíku, draslíku a vody a interferenci s natriuretickými účinky diuretik. Dále může dojít ke snížení antihypertenzního účinku antihypertenzních léků (viz bod 4.5). V důsledku toho může dojít k urychlení nebo exacerbací edému, srdečního selhání a hypertenze u rizikové skupiny pacientů. U těchto pacientů je proto nezbytné klinické sledování (viz bod 4.2 a 4.3).

Hyperkalémie

Rozvoj hyperkalémie může být způsoben diabetem mellitem nebo současnou léčbou, která zvyšuje kalémii (viz bod 4.5). V takových případech je nutné pravidelně sledovat hladiny draslíku.

Současné užití s pemetrexedem

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin užívajících pemetrexed, je třeba přerušit podávání meloxikamu od doby nejméně 5 dnů před podáním pemetrexedu až po uplynutí nejméně 2 dnů po jeho podání (viz bod 4.5).

Další upozornění a opatření

Nežádoucí účinky jsou často hůře tolerovány staršími, méně odolnými nebo oslabenými pacienty, kteří proto musí být pečlivě sledováni. Stejně jako je tomu u jiných NSAID, podávání meloxikamu vyžaduje zvláštní opatrnost při podávání starším pacientům, kteří často mívají poškozenou funkci ledvin, jater a srdce. U starších pacientů užívajících NSAID je zvýšená četnost nežádoucích reakcí, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Stejně jako jiná NSAID, meloxikam může maskovat příznaky současně probíhajícího infekčního onemocnění.

Podávání meloxikamu může poškozovat plodnost u žen a jeho podávání ženám, které se snaží otěhotnět, se nedoporučuje. U žen, které mají potíže s početím nebo které jsou vyšetřovány pro neplodnost, je třeba zvážit vysazení meloxikamu (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

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

Některé léčivé přípravky nebo terapeutické skupiny mohou způsobovat hyperkalemiu: soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisté receptoru pro angiotenzin II, nesteroidní protizánětlivé léky, (nízkomolekulární nebo nefrakcionované) hepariny, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim.

Nástup hyperkalemie může být závislý na souvisejících faktorech.

Toto riziko se zvyšuje při současném podání výše uvedených léčivých přípravků s meloxikamem.

Farmakodynamické interakce:

Jiná NSAID a kyselina acetylsalicylová:

Kombinace (viz bod 4.4) s jinými NSAID, kyselinou acetylsalicylovou podávanou v dávkách ≥ 500 mg jako jednorázová dávka nebo ≥ 3 g jako celkové denní množství, se nedoporučuje.

Kortikosteroidy (např. glukokortikoidy):

Současné užívání s kortikosteroidy vyžaduje pozornost, protože existuje zvýšené nebezpečí krvácení a gastrointestinálních ulcerací (viz bod 4.4).

Antikoagulancia a heparin:

Zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice. NSAID mohou zesilovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4). Současné podávání NSAID a antikoagulancií nebo heparinu podávaných v geriatрии nebo v rámci kurativní léčby se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve zbývajících případech (např. preventivní dávky), kdy je podáván heparin, je kvůli zvýšenému riziku krvácení nezbytná opatrnost.

Pokud není možné se takovéto kombinaci vyhnout, je nutné pečlivé sledování INR.

Trombolytika a protideštičkové léčivé přípravky:

Zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené nebezpečí gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté receptorů angiotensinu-II:

NSAID mohou snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenzních léků. Současné podání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu-II a léků, které inhibují cyklooxygenasu, pacientům s narušenou funkcí ledvin (např. dehydrovaní nebo starší pacienti s poškozenou funkcí ledvin) může vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle vratné. Proto by tyto kombinace měly být podávány s opatrností, zvláště v případě starších pacientů. Pacienti by měli být dostatečně hydratováni a má být zváženo sledování funkce ledvin po zahájení současné léčby a dále pravidelně (viz také bod 4.4).

Jiná antihypertenziva (například β -blokátory):

Vzhledem k inhibici prostaglandinů s vasodilatačním účinkem může dojít k poklesu antihypertenzního účinku β -blokátorů.

Inhibitory calcineurinu (např. cyklosporin, takrolimus):

NSAID mohou zvyšovat nefrotoxicitu inhibitorů calcineurinu působením na renální prostaglandiny. Během kombinované léčby musí být sledovány renální funkce. Pečlivé sledování renálních funkcí se doporučuje zejména u starších pacientů.

Deferasirox:

Současné podávání meloxikamu a deferasiroxi může zvýšit riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků. Opatrnosti je třeba při současném podávání těchto léčivých přípravků.

Farmakokinetické interakce: vliv meloxikamu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků:

Lithium:

Uvádí se, že NSAID zvyšují hladinu lithia v krvi, takže může být dosaženo toxických hodnot (vzhledem ke snížené renální exkreci lithia). Současné podávání lithia a jiných NSAID se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, musí se při zahájení, změně a vysazení léčby meloxikamem pečlivě sledovat koncentrace lithia v krevní plazmě.

Methotrexát:

NSAID mohou snižovat tubulární sekreci methotrexátu a tím zvyšovat jeho plazmatické koncentrace. Z tohoto důvodu se u pacientů užívajících vysoké dávky methotrexátu (více než 15 mg/týden) současné podávání NSAID nedoporučuje (viz bod 4.4).

Riziko interakcí mezi NSAID a methotrexátem musí být rovněž zváženo u pacientů užívajících nízké dávky methotrexátu, a to zejména u pacientů s poškozenými renálními funkcemi. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, je třeba sledovat krevní obraz a renální funkce. Pokud jsou NSAID a methotrexát podávány současně po dobu 3 dní, musí se postupovat opatrně, protože se plazmatická hladina methotrexátu může zvýšit a být příčinou zvýšené toxicity.

I když farmakokinetika methotrexátu (při dávce 15 mg/týden) nebyla významně ovlivněna současným podáváním meloxikamu, je nutné mít na paměti, že hematologická toxicita methotrexátu se může při léčbě NSAID znásobit, jak je uvedeno výše (viz bod 4.8).

Pemetrexed:

Při současném podávání meloxikamu a pemetrexedu u pacientů s clearance kreatininu 45 až 79 ml/min má být podávání meloxikamu přerušeno od doby 5 dnů před podáním pemetrexedu až po uplynutí 2 dnů po podání pemetrexedu. Je-li nutné užít kombinaci meloxikamu a pemetrexedu, pacienti mají být pečlivě sledováni, a to zejména z důvodu myelosuprese a gastrointestinálních nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 45 ml/min) se současné podávání meloxikamu a pemetrexedu nedoporučuje.

U pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min) mohou dávky 15 mg meloxikamu snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků pemetrexedu.

Proto je třeba opatrnosti při podávání 15 mg meloxikamu současně s pemetrexedem u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 80 ml/min).

Farmakokinetické interakce: vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku meloxikamu:

Kolestyramin:

Kolestyramin urychluje eliminaci meloxikamu tím, že přerušuje jeho enterohepatickou cirkulaci, takže se clearance meloxikamu zvýší o 50 % a jeho poločas se zkrátí na 13 ± 3 hodiny. Tato interakce je klinicky významná.

Farmakokinetické interakce: vliv kombinace meloxikamu a jiných léčiv na farmakokinetiku:

Perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid):

Meloxikam je téměř výhradně eliminován jaterním metabolismem, přičemž přibližně dvě třetiny tohoto metabolismu jsou zprostředkovány enzymy cytochromu (CYP) P450 (hlavní cestou je CYP2C9 a vedlejší CYP3A4) a jedna třetina jinými cestami, jako je oxidace peroxidázou. Při současném podávání meloxikamu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 a/nebo CYP3A4, je třeba vzít v úvahu možnost farmakokinetické interakce. Při současném podávání s léčivými přípravky, jako jsou perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid), lze očekávat interakce prostřednictvím CYP2C9, což může vést ke zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv i meloxikamu. Pacienti užívající meloxikam současně s deriváty sulfonylmočoviny nebo nateglinidem mají být pečlivě sledováni z hlediska rizika hypoglykemie.

Při souběžném podávání antacid, cimetidinu a digoxinu nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí účinky na těhotenství a/nebo vývoj embrya či plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, srdečních malformací a gastroschízy po podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se toto riziko zvyšuje s dávkou a trváním léčby. Podání inhibitoru syntézy prostaglandinů u zvířat vedlo ke zvýšeným před a poimplantačním ztrátám a ke zvýšené embryonální/fetální úmrtnosti. Kromě toho u zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy prostaglandinů v průběhu organogeneze, byla zaznamenána zvýšená incidence 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 meloxikam podáván, pokud to není nevyhnutelné. V případě léčby pacientky, která se snaží otěhotnět nebo pacientky během prvního nebo druhého trimestru těhotenství, se má užívat co nejnižší dávka po co nejkratší dobu. Při podávání meloxikamu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání meloxikamu ukončeno.

Při podávání během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit

- plod následujícím rizikům:
 - kardiopulmonární toxicita (předčasná konstrikce/uzavěr ductus arteriosus a plicní hypertenze);
 - renální dysfunkce (viz výše);
- matku a novorozence ke konci těhotenství následujícím rizikům:
 - možné prodloužení doby krvácení, antiagregační efekt se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
 - inhibice kontrakcí dělohy, která má za důsledek opožděný nebo protražovaný porod.

Proto je podávání meloxikamu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

I když nejsou k dispozici žádné specifické zkušenosti s podáváním meloxikamu u člověka, je známo, že NSAID přecházejí do mateřského mléka. Meloxikam byl nalezen v mléce kojících zvířat. Podávání se proto u kojících žen nedoporučuje.

Fertilita

Podávání meloxikamu, stejně jako jiných léků, o kterých je známo, že inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může poškodit plodnost u žen a nedoporučuje se ženám, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají potíže s početím nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost, je třeba zvážit vysazení meloxikamu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné specifické studie zabývající se vlivem meloxikamu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podle farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích účinků však je pravděpodobné, že meloxikam nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na výše uvedené schopnosti. Pokud se však vyskytnou poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, závrať, ospalost, točení hlavy nebo jiné poruchy centrální nervové soustavy, doporučuje se neřídit a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Obecný popis

Údaje z klinického sledování a epidemiologická data naznačují, že užití některých NSAID (hlavně ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo mozková příhoda) (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID se vyskytnul edém, hypertenze a srdeční selhání.

Nežádoucí účinky s nejčastějším výskytem jsou gastrointestinální. Vyskytují se peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, a to zvláště u starších pacientů (viz bod 4.4). Po léčbě se také vyskytuje nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, meléna, hematemeze, ulcerózní stomatitida, zhoršení kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často se vyskytuje gastritida.

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

Níže uvedené četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na odpovídajícím výskytu hlášených nežádoucích účinků v 27 klinických studiích léčby, která trvala nejméně 14 dní. Informace vycházejí z klinických studií na 15 197 pacientech, kteří byli léčeni podáváním denních perorálních dávek 7,5 nebo 15 mg meloxikamu v tabletách nebo tobolkách po dobu až jednoho roku.

Jsou zahrnuty i nežádoucí účinky, které byly hlášeny při podávání přípravků, které jsou na trhu.

Nežádoucí účinky byly zařazeny do jednotlivých kategorií četnosti podle následujících konvencí:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); 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: poruchy krevního obrazu (včetně odlišného počtu bílých krvinek), leukopenie, trombocytopenie

Ve velmi vzácných případech byla hlášena agranulocytóza (viz bod c).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: alergické reakce, jiné než anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce

Není známo: anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné: změněná nálada, noční můry

Není známo: stav zmatenosti, dezorientace

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, somnolence

Poruchy oka

Vzácné: poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Vzácné: tinitus

Srdeční poruchy

Vzácné: palpitace

Při současné léčbě nesteroidními antirevmatiky bylo hlášeno srdeční selhání.

Cévní poruchy

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: astma u pacientů alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiná NSAID

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: gastrointestinální poruchy jako je dyspepsie, nauzea, zvracení, bolest břicha, zácpa, flatulence, průjem

Méně časté: skryté nebo makroskopické krvácení do gastrointestinálního traktu, stomatitida, gastritida, eruktace

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: porucha funkce jater (např. zvýšené transaminázy nebo bilirubin)

Velmi vzácné: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: angioedém, pruritus, vyrážka

Vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4), urtikarie

Velmi vzácné: bulózní revmatitida, erythema multiforme

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

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence sodíku a vody, hyperkalémie (viz body 4.4 a 4.5), změny laboratorních testů hodnotících renální funkce (např. zvýšený kreatinin a/nebo urea v séru)

Velmi vzácné: akutní selhání ledvin, zvláště 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 edému dolních končetin

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

Velmi vzácně byly hlášeny izolované případy agranulocytózy u pacientů léčených meloxicamem a jinými potenciálně myelotoxickými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

d) Nežádoucí účinky, které přestože nebyly pozorovány ve spojení s tímto přípravkem, jsou obecně přičítány jiným sloučeninám v této skupině

Organické poškození ledvin, zřejmě v důsledku akutního selhání ledvin: byly hlášeny velmi vzácné případy intersticiální nefritidy, akutní tubulární nekrózy, nefrotický syndrom a papilární nekróza (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 akutního předávkování NSAID se zpravidla omezují na letargii, ospalost, nevolnost, zvracení a bolesti v epigastriu, které jsou zpravidla reverzibilní při podpůrné léčbě. Může se vyskytnout krvácení do trávicího traktu. Těžké otravy mohou být provázeny hypertenzí, akutním selháním ledvin, jaterní dysfunkcí, depresí dýchání, kómatem, křečemi, kardiovaskulárním kolapsem a srdeční zástavou. Při terapeutickém podání NSAID byly hlášeny anafylaktoidní reakce, které se mohou vyskytnout i při předávkování.

Léčba

Pacientům musí být po předávkování NSAID poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba. Klinické studie prokázaly urychlené vylučování meloxikamu po podání 4 g kolestyraminu per os třikrát denně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Meloxikam je nesteroidní antirevmatikum (NSAID) ze skupiny oxikamů skupiny s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými účinky.

Protizánětlivá účinnost meloxikamu byla prokázána u klasických modelů zánětu. Stejně jako u jiných nesteroidních antirevmatik, mechanismus účinku není znám. Existuje však nejméně jeden mechanismus účinku, který je společný všem NSAID (včetně meloxikamu): inhibice biosyntézy prostaglandinů, které jsou známy jako mediátory zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Meloxikam se z gastrointestinálního traktu dobře absorbuje, což odráží jeho vysoká absolutní biologická dostupnost po perorálním podání (tobolky), která je okolo 90 %. Je prokázáno, že tablety, suspenze pro perorální podání a tobolky jsou biologicky rovnocenné.

Po podání jediné dávky meloxikamu se dosáhne střední hodnoty maximálních plazmatických koncentrací během dvou hodin po podání suspenze a během 5-6 hodin po podání pevných lékových forem (tobolky a tablety).

Po opakovaném podání bylo dosaženo ustáleného stavu za 3-5 dní. Dávkování jednou denně vede k průměrným plazmatickým koncentracím léku s relativně malým kolísáním hraničních koncentrací v rozsahu 0,4-1,0 µg/ml při dávkách 7,5 mg a 0,8-2,0 µg/ml při dávkách 15 mg (odpovídající C_{min} a C_{max} v ustáleném stavu).

Průměrné maximální plazmatické koncentrace meloxicamu v ustáleném stavu jsou dosaženy během 5 až 6 hodin po podání tablet, tobolek a perorální suspenze. Při kontinuálním podávání po dobu delší než jeden rok byly zjištěny koncentrace léku podobné těm, které byly pozorovány po dosažení ustáleného stavu. Rozsah absorpce meloxicamu po perorálním podání není ovlivněn současným příjmem potravy nebo podáním anorganických antacid.

Distribuce

Meloxicam se velmi silně váže na plazmatické proteiny, zejména na albumin (99 %). Meloxicam proniká do synoviální tekutiny a dosahuje přibližně poloviční koncentrace v porovnání s plazmatickými koncentracemi.

Distribuční objem je nízký, tzn. přibližně 11 l po i.m. nebo i.v. podání a vykazuje interindividuální variabilitu v rozmezí 7–20 %. Distribuční objem po opakovaném perorálním podání meloxicamu (7,5–15 mg) je asi 16 l s koeficienty variability v rozmezí 11 až 32 %.

Biotransformace

Meloxicam prochází rozsáhlou biotransformací v játrech. V moči byly identifikovány čtyři různé metabolity meloxicamu, které jsou všechny farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky) vzniká oxidací intermediárního metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, který je rovněž v menší míře vylučován (9 % dávky). Podle studií *in vitro* hraje v této metabolické přeměně důležitou roli CYP 2C9, v menší míře rovněž přispívá izoenzym CYP 3A4. Peroxidázová aktivita je u daného pacienta pravděpodobně odpovědná za další dva metabolity, které odpovídají 16 % a 4 % podané dávky.

Eliminace

Meloxicam je vylučován převážně ve formě metabolitů stejným dílem do moči a stolice. Méně než 5 % denní dávky se vyloučí nezměněno do stolice, zatímco do moči se vyloučí pouze stopy výchozí sloučeniny.

Průměrný eliminační poločas se pohybuje mezi 13 a 25 hodinami po perorálním, i.m. a i.v. podání. Celková plazmatická clearance činí přibližně 7–12 ml/min po jednorázovém podání perorálně, intravenózně nebo rektálně.

Linearita/nelinearita

Při terapeutickém dávkování 7,5 až 15 mg per os nebo intramuskulárně má meloxicam lineární farmakokinetiku.

Zvláštní populace

Pacienti s jaterní/renální insuficiencí:

Ani jaterní insuficience, ani lehká či středně těžká renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxicamu. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin měli významně vyšší celkovou clearance. Snížená vazba na proteiny je pozorována u pacientů s terminálním selháním ledvin. V terminálním stádiu renálního selhání může být důsledkem nárůstu distribučního objemu vyšší koncentrace volného meloxicamu (viz body 4.2 a 4.3).

Starší pacienti:

U starších mužů byly průměrné farmakokinetické parametry srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších mužů. 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 ustáleném stavu mírně nižší než průměrná plazmatická clearance pozorovaná u mladších pacientů (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie potvrdily, že toxikologický profil meloxikamu je identický jako toxikologický profil jiných NSAID. Při opakovaném podávání vysokých dávek byly u dvou živočišných druhů zjištěny gastrointestinální vředy a eroze a renální papilární nekróza.

Studie perorální reprodukční toxicity na potkanech prokázaly pokles ovulace a inhibici implantace a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) při dávkách toxických pro matky (1 mg/kg a více). Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících neodhalily teratogenitu až do perorálních dávek 4 mg/kg u potkanů a 80 mg/kg u králíků.

Tyto dávky, použité v předklinických studiích (v mg/kg, osoba o hmotnosti 75 kg), byly pěti až desetinásobně vyšší než běžné klinicky podávané dávky (7,5-15 mg). Byly popsány fetotoxické účinky na konci gestace. Tyto účinky jsou společné všem inhibitorům syntézy prostaglandinů. Neklinické studie naznačují, že meloxikam lze nalézt v mléce kojících zvířat. *In vitro* ani *in vivo* nebyly zjištěny žádné důkazy mutagenních účinků. U potkanů ani u myší nebylo zjištěno žádné karcinogenní riziko, ani při dávkách mnohem vyšších než jsou dávky klinicky používané.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-citrát
Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K30
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon A
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistry nebo PVC/PE/PVDC/Al blistry, velikost balení 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 nebo 500 (10 x 50) 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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/461/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14. 12. 2005/23. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2025