

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meloxicam Teva 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje meloxicamum 15 mg.

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.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Celková denní dávka přípravku se podává jednorázově během jídla a zapíjí se vodou nebo jinou tekutinou.

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 a pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (viz bod 5.2):

Doporučená dávka pro dlouhodobou léčbu revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u starších pacientů je 7,5 mg/den. U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků musí být léčba zahájena dávkou 7,5 mg/den (viz bod 4.4).

Poškození ledvin (viz bod 5.2):

U dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním nesmí dávka překročit 7,5 mg/den. U pacientů s mírným až středně závažným selháním ledvin (pacienti s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není nutná úprava dávky (pacienti s nedialyzovaným těžkým selháním ledvin viz bod 4.3).

Poškození jater (viz bod 5.2):

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater není nutná úprava dávek (pacienti s těžce poškozenou funkcí jater viz bod 4.3).

Děti a dospívající:

Tento léčivý přípravek nemá být používán u dětí a dospívajících do 16 let (viz bod 4.3).

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

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek je kontraindikován v následujících případech:

- třetí trimestr těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- u dětí a dospívajících do 16 let
- hypersenzitivita na meloxicam nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo hypersenzitivita na látky s podobným účinkem, například na nesteroidní antirevmatika (NSAID) a kyselinu acetylsalicylovou. Tento léčivý přípravek nesmí být podáván pacientům, u kterých se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID objevilo astma, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka.
- 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. Meloxicam by neměl být podáván současně s jinými NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenasy-2 (viz bod 4.5).

Meloxicam 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 meloxicamem vyšetřeni, zda byli doléčeni. Těmto pacientům je nutné věnovat v průběhu léčby meloxicamem 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.

Opatrnost se doporučuje u pacientů léčených souběžně přípravky, které mohou zvyšovat nebezpečí ulcerace nebo krvácení, jako je heparin podávaný v rámci kurativní léčby nebo v geriatrici, antikoagulancia, jako je warfarin a jiná NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v antirevmatických dávkách (≥ 1 g jako jednorázová dávka nebo ≥ 3 g jako celkové denní množství) (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů dostávajících meloxicam 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 exacerbacii 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 meloxicamem se doporučuje klinicky sledovat krevní tlak rizikové skupiny pacientů. Údaje z klinického sledování a epidemiologická data naznačují, že užití některých NSAID včetně meloxicamu (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 meloxicamu není dostatek údajů. Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, nemocemi periferních a/nebo mozkových cév musí být léčeni meloxicamem 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 meloxicamu 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 meloxicamem by měla být ukončena. Nejlepší výsledky při zvládání 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 meloxicamu, léčba meloxicamem nesmí být u tohoto pacienta již nikdy zahájena.

V souvislosti s léčbou meloxicamem byly hlášeny případy fixního lékového exantému (fixed drug eruption, FDE). Pacientům, kteří mají v anamnéze FDE související s meloxicamem, se nemá meloxicam opětovně podávat. Může se vyskytnout potenciální zkřížená reaktivita s jinými oxikamy.

Prametry funkce jater a ledvin

Stejně jako většina NSAID, může být meloxicam příčinou zvýšení hladin sérových transamináz, zvýšení sérového bilirubinu či jiných parametrů jaterních funkcí, zvýšení sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi či jiných odchylek laboratorních parametrů. Tyto abnormality jsou většinou přechodné a mírné. Pokud je některá z těchto odchylek významná nebo trvalá, musí být podávání meloxicamu 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. Tanto nežádoucí příhoda je závislá na dávce. Na začátku léčby nebo po zvýšení dávky se doporučuje pečlivě sledovat diurézu a funkci ledvin 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
- 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 dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním dávka nesmí překročit 7,5 mg/den. U pacientů s mírným až středně závažným selháním 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 exacerbaci 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 nastat v důsledku diabetu mellitu nebo současné léčby, která zvyšuje kalémii (viz bod 4.5). V takových případech je nutné pravidelně sledovat hladiny draslíku.

Další upozornění a opatření

Nežádoucí reakce 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.

Tak jako jiné inhibitory syntézy cyklooxygenasy/prostaglandinů, meloxikam může poškozovat plodnost a jeho podávání ženám, které se snaží otěhotnět, se nedoporučuje. U žen, které mají potíže s početím nebo které jsou vyšetřovány pro neplodnost, musí být zváženo vysazení meloxikamu.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Farmakodynamické interakce:

Jiná NSAID a kyselina acetylsalicylová v dávce ≥ 3 g/den:

Kombinace (viz bod 4.4) s jinými NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v antirevmatických dávkách (> 1 g 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 podávaný v geriatrii nebo v rámci kurativní léčby:

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 v geriatrii nebo v rámci kurativní léčby se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve zbývajících případech, 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 mělo by být zvaženo 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.

Nitroděložní tělíska:

Bylo hlášeno, že NSAID snižují účinnost nitroděložních tělísek.

Pokles účinnosti nitroděložních tělísek po podávání NSAID byl hlášen, je však třeba další potvrzení.

Farmakokinetické interakce (účinek 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 zvaženo 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).

Farmakokinetické interakce (účinek 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.

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

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 bod 4.3 a 5.3).

Kojení

Je známo, že NSAID přecházejí do mateřského mléka, i když zkušenosti s podáváním meloxikamu v průběhu kojení nejsou k dispozici. Meloxikam je proto kontraindikován během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Specifické studie zabývající se účinky meloxikamu na schopnost řídit a obsluhovat stroje neexistují. Podle farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích reakcí však je pravděpodobné, že meloxikam nemá nebo má pouze zanedbatelný vliv na výše uvedené schopnosti. Pokud se však vyskytnou poruchy vidění nebo ospalost, závratě 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, hemateméze, ulcerózní stomatitida, zhoršení kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často se vyskytuje gastritida.

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 meloxicamu 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: palpitate

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: 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 tkáň

Méně časté: angioedém, pruritus, vyrážka

Vzácné: závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR): Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (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 bod 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)

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 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, kardiiovaskulárním kolapsem a srdeční zástavou. Při terapeutickém podání NSAID byly hlášeny anafylaktoidní reakce, které se mohou vyskytnout i při předávkování.

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.

Protizánětlivé účinky meloxikamu byly prokázány 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 89 % po perorálním podání (tobolky). 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 za dvě hodiny po podání suspenze a za 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 plazmatickým koncentracím meloxikamu 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 (C_{min} a C_{max} v ustáleném stavu).

Maximální plazmatické koncentrace meloxikamu v ustáleném stavu jsou dosaženy za 5 až 6 hodin po podání tablet, tobolek a perorální suspenze. Důsledkem kontinuálního podávání po dobu delší než jednoho roku mohou být koncentrace podobné koncentracím dosaženým v počátečním ustáleném stavu. Rozsah absorpce meloxikamu po perorálním podání není ovlivněn současným příjmem potravy.

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 malý, v průměru 11 l. Interindividuální odchylky se pohybují kolem 30-40 %.

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 je přibližně 20 hodin. Celková plazmatická clearance je v průměru přibližně 8 ml/min.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní populace

Jaterní/renální insuficience:

Ani jaterní insuficience, ani mírná či střední renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxicamu. V terminálním stádiu renálního selhání může být důsledkem nárůstu distribučního objemu vyšší koncentrace volného meloxicamu. V těchto případech nesmí být překročena denní dávka 7,5 mg (viz bod 4.2).

Starší pacienti:

U starších pacientů byla průměrná plazmatická clearance v ustáleném stavu mírně nižší než průměrná plazmatická clearance pozorovaná u mladších pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie potvrdily, že toxikologický profil meloxicamu 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.

Bylo prokázáno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinů u zvířat vede ke zvýšeným ztrátám oplodněných vajíček před a po implantaci a ke zvýšenému úhynu plodů a embryí. Navíc bylo hlášeno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogeneze vede ke zvýšené incidenci různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Studie perorální reprodukční toxicity s podáváním meloxicamu potkanům prokázaly pokles ovulace a inhibici implantace a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) při dávkách toxických pro matky (1 mg/kg a více).

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. *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
Mikrokrytalická 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

4. 10. 2023