

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARTRILOM 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje meloxicamum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza 81,70 mg (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté kulaté tablety s půlicí rýhou z jedné strany.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Artrilom je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 16 let.

Krátkodobá symptomatická léčba exacerbací osteoartrózy.

Dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků (viz bod 4.4). Potřeba symptomatické úlevy a odpověď pacienta na terapii by měla být periodicky přehodnocována, zvláště u pacientů s osteoartrózou.

Exacerbace osteoartrózy: 7,5 mg/den (1/2 tablety 15 mg).

V případě potřeby, pokud nedochází ke zlepšení, může být dávka zvýšena na 15 mg/den (jedna tableta 15 mg).

Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida: 15 mg/den (jedna tableta 15 mg) (viz také odstavec „Zvláštní skupiny pacientů“ níže).

Podle terapeutické odpovědi může být dávka snížena na 7,5 mg/den (1/2 tablety 15 mg).

NEPŘEKRAČOVAT DENNÍ DÁVKU 15 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Doporučená denní dávka pro dlouhodobou léčbu revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u starších pacientů je 7,5 mg denně. U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků je třeba zahájit léčbu dávkou 7,5 mg denně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2)

U dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním by neměla denní dávka překročit 7,5 mg denně. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (např. pacienti s clearance kreatininu větší než 25 ml/min) není snížení dávky potřebné (pacienti s nedialyzovaným těžkým renálním selháním, viz bod 4.3).

Porucha funkce jater (viz bod 5.2)

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není snížení dávky potřebné (pacienti se závažnou poruchou funkce jater, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Celková denní dávka se užívá jednorázově během jídla a zapíjí se vodou či jiným nápojem.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován v následujících případech:

- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6);
- děti a dospívající do 16 let;
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na látku s podobným účinkem, např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), aspirin. Meloxicam nesmí být podáván pacientům, u kterých došlo po předchozím podání aspirinu nebo jiných léků skupiny NSA k vývoji astmatu, nosních polypů, angioneurotického edému či kopřivky;
- gastrointestinální krvácení nebo perforace související s předchozí léčbou NSA v anamnéze;
- rekurentní peptický vřed/krvácení aktivní nebo v anamnéze (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- závažná porucha funkce jater;
- nedialyzované těžké selhání ledvin;
- gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení a další krvácivé stavy v anamnéze;
- závažné srdeční selhání.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků (viz bod 4.2 a „Gastrointestinální účinky“ a „Kardiovaskulární účinky“ níže).

Doporučená maximální denní dávka nemá být překročena ani v případě neuspokojivého terapeutického účinku a k terapii nemají být přidány ani žádné další léky skupiny NSA, protože může dojít ke zvýšení toxicity, zatímco terapeutický prospěch nebyl prokázán. Je třeba se vyvarovat použití meloxicamu současně s NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

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

Pokud nedojde ke zlepšení stavu během několika dní, měl by být klinický prospěch léčby opět zvážen. Pacienti s anamnézou ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu musí být před zahájením léčby meloxicamem doléčeni. U těchto pacientů musí být při léčbě meloxicamem trvale věnována pozornost případné recidivě výše uvedených typů onemocnění.

Gastrointestinální účinky

Gastrointestinální krvácení, vředy a perforace, které mohou být i smrtelné, byly hlášeny u všech přípravků ze skupiny NSA, a to kdykoli během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich, při předchozí anamnéze závažných gastrointestinálních příhod nebo bez ní.

Riziko gastrointestinálního krvácení, vředů a perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSA, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud je komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. U takových pacientů je nutno léčbu zahajovat nejnižší dostupnou dávkou. U těchto pacientů je třeba zvážit kombinované podávání spolu s gastroprotektivními přípravky (například s misoprostolem

nebo inhibitory protonové pumpy), což platí také pro pacienty, u nichž je nutno současně podávat nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiné léky, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména starší pacienti, mají být poučeni, aby včas hlásili jakékoli neobvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to především na počátku léčby.

U pacientů užívajících současně léčbu, která by mohla zvýšit riziko vzniku ulcerací nebo krvácení, např. heparin podávaný léčebně nebo v geriatrici, perorální kortikosteroidy, antikoagulační léčba jako warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jiná nesteroidní antiflogistika nebo kyselina acetylsalicylová podávaná v dávkách ≥ 500 mg v jednotlivé dávce nebo ≥ 3 g v celkové denní dávce, se kombinace s meloxicamem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo při výskytu vředů, je nutné léčbu meloxicamem ukončit.

NSA je nutno podávat s opatrností u pacientů s anamnézou gastrointestinálních onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože u těchto onemocnění může dojít k exacerbaci (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého městnavého srdečního selhání je zapotřebí příslušným způsobem sledovat a poučit, protože ve spojitosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edém. Doporučuje se sledování krevního tlaku u rizikových pacientů, zejména na počátku léčby meloxicamem.

Klinické studie a epidemiologická data poukazují na to, že podávání některých léků ze skupiny NSA včetně meloxicamu (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda). Není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možno vyloučit toto riziko u meloxicamu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním by měli být léčeni meloxicamem po pečlivém zvážení. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Kožní reakce

Velmi vzácně byly hlášeny v souvislosti s užíváním NSA závažné kožní reakce, některé z nich smrtelné, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). U pacientů, kteří mají nejvyšší riziko těchto reakcí na začátku léčby, se tyto reakce objevily ve většině případů během prvního měsíce léčby. Meloxicam musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků přecitlivělosti.

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití meloxicamu. Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí.

Nejvyšší riziko výskytu 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 meloxicamem má být přerušena.

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

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

Parametry jaterních a renálních funkcí

Stejně jako u většiny jiných léků skupiny NSA může dojít k příležitostnému zvýšení sérových hladin transamináz, sérového bilirubinu nebo jiných parametrů jaterních funkcí, dále zvýšení sérového kreatininu, zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi a dalším odchylkám laboratorních hodnot. Ve většině případů se jednalo o přechodné a nepatrné abnormality. Pokud by byla taková abnormalita významná nebo dlouhodobá, mělo by být podávání meloxicamu přerušeno a provedena příslušná vyšetření.

Funkční selhání ledvin

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

- starší pacienti;
- souběžná léčba ACE inhibitory, antagonisty angiotenzinu II, sartany, diuretiky (viz bod 4.5);
- hypovolemie (z jakékoli příčiny);
- městnavé srdeční selhání;
- renální selhání;
- nefrotický syndrom;
- lupusová nefropatie;
- těžká porucha funkce jater (sérový albumin < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥ 10).

Ve vzácných případech mohou být léky skupiny NSA příčinou intersticiální nefritidy, glomerulonefritidy, nekrózy ledvinné dřeně nebo nefrotického syndromu.

U dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním by dávka meloxikamu neměla překročit 7,5 mg/den. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (pacienti s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min).

Retence sodíku, draslíku a vody

V souvislosti s užíváním NSA se může vyskytnout retence sodíku, draslíku a vody i vzájemná interference s natriuretickým účinkem diuretik. Může také dojít ke snížení antihypertenzního účinku antihypertenziv (viz bod 4.5). U citlivých pacientů pak může 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).

Hyperkalémie

Vzniku hyperkalémie může napomáhat diabetes nebo souběžná medikace, která zvyšuje kalémii (viz bod 4.5). V těchto případech by mělo být prováděno pravidelné monitorování hodnot kalia.

Kombinace s pemetrexedem

U pacientů s renální insuficiencí mírného až středního stupně, 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

Nežádoucí účinky jsou často hůře snášeny u starších, subtilních a oslabených pacientů, kteří by proto měli být pečlivě sledováni. Stejně jako u jiných léků skupiny NSA je třeba zvýšené opatrnosti při léčbě starších pacientů, u kterých je zvýšená pravděpodobnost poškození funkce ledvin, jater nebo činnosti srdce. U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být smrtelné (viz bod 4.2).

Meloxikam, stejně jako ostatní léky skupiny NSA, může maskovat symptomy současně probíhající infekční nemoci.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy 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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

Rizika spojená s hyperkalémií

Určité léčivé přípravky nebo léky některých terapeutických skupin mohou přispívat ke vzniku hyperkalémie: draselné soli, draslík šetřící diuretika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), antagonisté receptorů pro angiotenzin II, nesteroidní protizánětlivé léky, (nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný) heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim.

Vznik hyperkalémie může záviset na dalších přidružených faktorech.

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

Farmakodynamické interakce

Jiné nesteroidní protizánětlivé léky (NSA) a kyselina acetylsalicylová

Kombinace s dalšími NSA a kyselinou acetylsalicylovou podávanou v dávkách ≥ 500 mg v jednotlivé dávce nebo ≥ 3 g v celkové denní dávce se nedoporučuje, protože současné podávání několika léků skupiny NSA může zvýšit riziko vzniku gastrointestinálních vředů a krvácení, což je dáno jejich synergickým účinkem (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy (např. glukokortikoidy)

Současné podávání s kortikosteroidy vyžaduje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení nebo gastrointestinální ulcerace.

Antikoagulancia nebo heparin

Výrazně zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice. Účinek antikoagulancií, např. warfarinu, inhibitorů trombinu a inhibitorů faktoru Xa, může být zvýšen současným podáváním léků skupiny NSA (viz bod 4.4). Současné podávání NSA a antikoagulancií nebo heparinu podávaného v geriatрии nebo při kurativní léčbě 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 hodnoty INR.

Trombolytika a protideštičkové léky

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

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu 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) současné podání ACE inhibitoru nebo antagonistů angiotenzinu II a látek inhibujících cyklooxygenázu může vést k dalšímu zhoršení renální funkce, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto tato kombinace musí být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být přiměřeně hydratováni a je třeba zvážit monitorování renální funkce po zahájení současné terapie a poté pravidelně (viz také bod 4.4).

Jiná antihypertenziva (např. beta-blokátory)

Dle posledních informací 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 (např. cyklosporinu) působením na renální prostaglandiny. Při kombinované léčbě je třeba monitorovat renální funkce. Pečlivé sledování renálních funkcí je doporučeno zvláště u starších pacientů.

Deferasirox

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

Farmakokinetické interakce (účinky meloxicamu na farmakokinetiku jiných léčivých látek)

Lithium

Bylo popsáno, že NSA zvyšují hladiny lithia v krvi (vzhledem k 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 při zahájení léčby, změně dávky a ukončení léčby meloxicamem.

Methotrexát

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

Riziko interakcí mezi NSA a methotrexátem je nutno zvážit též u pacientů léčených nízkými dávkami methotrexátu, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. V případě, že je kombinovaná léčba nezbytná, je třeba monitorovat krevní obraz a funkci ledvin. Je nutná opatrnost v případě, že NSA a methotrexát jsou souběžně podávány po dobu 3 dnů, kdy plazmatická hladina methotrexátu může stoupnout a být příčinou zvýšené toxicity.

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

Pemetrexed

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

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

Farmakokinetické interakce (účinky jiných léčivých látek na farmakokinetiku meloxicamu)

Kolestyramin

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, srdečních malformací a gastroschízy po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů v raném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Toto riziko se pravděpodobně zvyšuje s dávkou a trváním léčby. U zvířat bylo prokázáno, že podání inhibitoru syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k embryo-fetální letalitě. Kromě toho u zvířat, kterým byl podáván inhibitor syntézy prostaglandinů během období organogeneze, byly hlášeny zvýšené incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Během prvního a druhého trimestru těhotenství by meloxicam neměl být podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud je meloxicam užíván ženami, které se snaží otěhotnět nebo jsou v prvním či

druhém trimestru těhotenství, měla by být použita co nejnižší dávka a doba léčby by měla být co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavit

- *plod:*

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a pulmonální hypertenzí);
- renální dysfunkci, která se může vyvinout v renální selhání s oligohydramniem;

- *matku a novorozene, na konci těhotenství:*

- pravděpodobnému prodloužení doby krvácení, antiagregační účinek se může objevit dokonce při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému a prodlouženému porodu.

Proto je meloxicam kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

Přestože nejsou žádné specifické zkušenosti s meloxicamem, je známo, že NSA přestupují do mateřského mléka. Podání se proto nedoporučuje u kojících žen.

Fertilita

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

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 meloxicam nemá nebo má pouze zanedbatelný vliv na uvedené schopnosti. Pokud však dojde k poruchám zraku, včetně rozmazaného vidění, mráкотnému stavu, ospalosti, závratí nebo jiným poruchám centrálního nervového systému, je vhodné zdržet se řízení a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Obecný popis

Klinická studie a epidemiologická data naznačují, že podávání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným nárůstem rizika tepenných trombóz (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 objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy smrtelné, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly pozorovány také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolesti, meléna, hematemeza, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Níže uvedené četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na odpovídajících výskytech v 27 klinických studiích s délkou léčby minimálně 14 dnů. Informace jsou založeny na klinických studiích, které zahrnovaly 15 197 pacientů, léčených denní perorální dávkou meloxicamu 7,5 nebo 15 mg ve formě tablet nebo tobolek po dobu až 1 roku.

Jsou zahrnuty nežádoucí účinky, které mohou být v příčinné souvislosti s podáváním meloxicamu a které vyšly najevo ve spojitosti s podáváním přípravku po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle četnosti výskytu za použití následující konvence: 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: Anemie

Vzácné: Abnormality krevního obrazu (včetně diferenciálního počtu bílých krvinek): leukocytopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné: Byly hlášeny případy agranulocytózy (viz bod c)

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Alergické reakce jiné než anafylaktické nebo anafylaktoidní
Není známo: Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné: Poruchy nálad, noční můry
Není známo: Stav zmatenosti, desorientace

Poruchy nervového systému

Časté: Bolest hlavy
Méně časté: Závrať, somnolence

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy vidění včetně rozmazaného vidění, zánět spojivek

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo
Vzácné: Tinitus

Srdeční poruchy

Vzácné: Palpitace
V souvislosti s léčbou NSA bylo hlášeno srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: Zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.4), návaly

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: Astma u jedinců s alergií na aspirin nebo jiná NSA

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Gastrointestinální poruchy jako dyspepsie, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, flatulence, 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, vředy 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 transamináz nebo bilirubinu)
Velmi vzácné: Hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: Angioedém, pruritus, vyrážka
Vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, urticaria
Velmi vzácné: Bulózní dermatitida, erythema multiforme
Není známo: Fotosenzitivní reakce

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Retence sodíku a vody, hyperkalémie (viz body 4.4 a 4.5), abnormální test renálních funkcí (zvýšení sérového kreatininu a/nebo močoviny v séru)
Velmi vzácné: Akutní selhání ledvin zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Edém včetně otoků dolních končetin

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

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

d) Nežádoucí účinky, které dosud nebyly pozorovány u tohoto přípravku, ale obecně je akceptováno, že je způsobují ostatní látky stejné skupiny

Organické poškození ledvin vedoucí pravděpodobně 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky po akutním předávkování NSA jsou obvykle omezeny na letargii, ospalost, nauzeu, zvracení a bolesti epigastria, které jsou při podpůrné léčbě zpravidla reverzibilní. Může se objevit gastrointestinální krvácení. Těžká otrava může vyvolat hypertenzi, akutní 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.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Meloxicam je nesteroidní protizánětlivý lék (NSA) ze skupiny oxikamů, s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Protizánětlivý účinek meloxicamu byl prokázán ve všech standardních modelech zánětu. Stejně jako u ostatních NSA zůstává přesný mechanismus účinku neznámý. Avšak existuje přinejmenším jeden společný účinek všech NSA (včetně meloxicamu): inhibice biosyntézy prostaglandinů, které jsou známy jako mediátory zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Meloxicam se z gastrointestinálního traktu dobře vstřebává, což se projevuje vysokou absolutní biologickou dostupností přibližně 90 % po perorálním podání (tobolky). Bylo prokázáno, že tablety, perorální suspenze a tobolky jsou bioekvivalentní.

Po podání jednotlivé dávky meloxicamu je dosaženo střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace během 2 hodin u suspenze a během 5–6 hodin u pevných perorálních lékových forem (tobolky a tablety).

Po opakovaném podávání bylo ustáleného stavu dosaženo během 3 až 5 dní. Dávkování 1× denně vede k plazmatickým koncentracím léčivé látky s relativně malým kolísáním horních a spodních hodnot v rozmezí 0,4–1,0 µg/ml pro dávku 7,5 mg a 0,8–2,0 µg/ml u dávky 15 mg (C_{\min} a C_{\max} v ustáleném stavu). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací meloxicamu dosahuje v ustáleném stavu 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 ustáleného stavu. Rozsah absorpce meloxicamu po perorálním podání se nemění při současném příjmu potravy nebo podáním anorganických antacid.

Distribuce

Meloxicam se velmi silně váže na plazmatické proteiny, zejména albumin (99 %). Meloxicam proniká do synoviální tekutiny, kde dosahuje přibližně polovičních koncentrací ve srovnání s plazmou. Distribuční objem je nízký, přibližně 11 litrů po i.m. nebo i.v. podání a ukazuje interindividuální variabilitu v řádu 7–20 %. Distribuční objem po opakovaném podání meloxicamu (7,5–15 mg) je přibližně 16 litrů s koeficienty variability v řádu 11–32 %.

Biotransformace

Meloxicam se rozsáhle metabolizuje v játrech. V moči byly identifikovány čtyři různé metabolity, které jsou všechny farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky), vzniká oxidací intermediárního metabolitu 5'-hydroxymethylmeloxicamu, který se rovněž v menší míře vylučuje (9 % dávky). Studie *in vitro* naznačují, že v této metabolické přeměně meloxicamu hraje důležitou roli CYP2C9 s menším příspěvkem izoenzymu CYP3A4. Za dva další metabolity je u pacientů pravděpodobně odpovědná peroxidázová aktivita, přičemž tyto metabolity tvoří 16 % a 4 % z podané dávky.

Eliminace

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

Průměrný eliminační poločas je přibližně 13–25 hodin po perorálním, i.m. a i.v. podání. Celková plazmatická clearance dosahuje průměrně 7–12 ml/min po jednorázové dávce podané perorálně, intravenózně nebo rektálně.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s jaterní/renální insuficiencí

Jaterní insuficience ani lehká či středně těžká renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxicamu. Pacienti se středně těžkou renální insuficiencí měli významně vyšší celkovou clearance. Snížená vazba na proteiny byla pozorována u pacientů se selháním ledvin v terminální fázi. Při terminálním selhání ledvin může nárůst distribučního objemu vést k vyšším koncentracím volného meloxicamu a nesmí být překročena denní dávka 7,5 mg u závažného renálního selhání léčeného pomocí dialýzy (viz bod 4.2).

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 ustáleném stavu lehce nižší než clearance zjištěná u mladších jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie potvrdily, že meloxicam má stejný bezpečnostní profil jako ostatní NSA: gastrointestinální ulcerace a eroze, nekróza renálních papil při dlouhodobém podání 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 neprokázaly teratogenitu do výše dávek 4 mg/kg u potkanů a 80 mg/kg u králíků. Dávky, při nichž docházelo k ovlivnění, převýšily klinické dávky (7,5–15 mg) 10× až 5× v dávkách mg/kg tělesné hmotnosti (člověk o tělesné hmotnosti 75 kg). Fetotoxické účinky na konci gestace byly popsány jako průvodní jev inhibice prostaglandinů. Nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita *in vitro* ani *in vivo*. Riziko kancerogenity u potkanů a myši nebylo prokázáno ani při podávání dávek mnohem vyšších než doporučených.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý škrob
Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Dihydrát citronanu sodného
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

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

PVC/PVdC/Al blistr. Krabičky obsahují 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 nebo 1 000 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

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/205/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 6. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 10. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 1. 2021