

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meloxicam FMK 15 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta Meloxicamu FMK 15 mg obsahuje 15 mg meloxicamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Svetložlté až žlté okrúhle šošovkovité mramorovité tablety s deliacou ryhou.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meloxicam FMK 15 mg je nesteroidný protizápalový liek indikovaný na

- krátkodobú symptomatickú liečbu exacerbácií osteoartrózy
- dlhodobú symptomatickú liečbu reumatoidnej artritídy
- dlhodobú symptomatickú liečbu ankylozujúcej spondylitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Celková denná dávka sa má užiť ako jednorazová dávka s vodou alebo inou tekutinou počas jedla. Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Pravidelne sa má prehodnocovať potreba pacienta na symptomatickú úľavu a odpoveď na liečbu, najmä u pacientov s osteoartrózou.

Exacerbácia osteoartrózy: 7,5 mg/deň. Dávka môže byť v prípade potreby zvýšená na 15 mg/deň.

Reumatoidná artritída: 15 mg/deň. Podľa reakcie na liečbu sa môže dávka znížiť na 7,5 mg/deň (pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“ nižšie).

Ankylozujúca spondylitída: 15 mg/deň. Podľa reakcie na liečbu sa môže dávka znížiť na 7,5 mg/deň (pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“ nižšie).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti a pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducej reakcie (pozri časť 5.2):

Odporúčaná dávka na dlhodobú liečbu reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy u starších pacientov je 7,5 mg/deň. Pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich reakcií majú začať liečbu dávkou 7,5 mg na deň (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 5.2):

U dialyzovaných pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek dávka nemá presiahnuť 7,5 mg/deň. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (t. j. pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min) sa nevyžaduje zníženie dávky (pre dialyzovaných pacientov s ťažkým zlyhaním obličiek, pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2):

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje zníženie dávky (pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Pretože nebolo stanovené dávkovanie u detí, použitie má byť obmedzené na dospievajúcich od 16 rokov a dospelých (pozri časť 4.3).

Maximálna odporučená dávka pre dospievajúcich od 16 rokov je 0,25 mg/kg.

Maximálna odporučená denná dávka meloxicamu je 15 mg. Neprekračujte túto dávku.

Spôsob podávania

Tablety sa majú zapíť vodou alebo iným nápojom počas jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Existuje potenciál pre skríženú precitlivenosť na kyselinu acetylsalicylovú a na iné nesteroidné antiflogistiká (NSAID). Meloxicam FMK 15 mg sa nemá podávať pacientom s rozvinutými príznakmi astmy, nosových polypov, angioneurotického edému alebo urtikárie, vzniknutými po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID.
- Aktívne alebo nedávne gastrointestinálne krvácanie/perforácia v súvislosti s predchádzajúcou terapiou NSAID.
- Aktívny alebo v anamnéze sa vyskytujúci peptický vred/krvácanie (dve alebo viac odlišných príhod dokázaných ulcerácií alebo krvácania).
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek neliečená dialýzou.
- Zjavné krvácanie do gastrointestinálneho traktu, cerebrovaskulárne krvácanie prekonané v nedávnom období alebo ochorenia so zvýšeným krvácaním.
- Závažné zlyhávanie srdca.
- Deti do 16 rokov.
- Tretí trimester gravidity.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najmenej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a ďalej GI a kardiovaskulárne riziko nižšie).

Odporúčaná maximálna denná dávka sa nesmie prekročiť ani v prípade nedostatočného terapeutického účinku a ani sa nesmie k liečbe pridať ďalšie NSAID, pretože to môže zvýšiť toxicitu bez preukázaného terapeutického prínosu. Treba sa vyhýbať súbežnému používaniu meloxicamu s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Meloxicam nie je vhodný na liečbu pacientov, u ktorých sa vyžaduje zmiernenie akútnej bolesti.

Ak sa v priebehu niekoľkých dní nedosiahne zlepšenie, treba opätovne vyhodnotiť klinický prínos liečby.

V anamnéze sa musí zistiť každá ezofagitída, gastritída a/alebo peptický vred, aby sa potvrdilo ich úplné vyliečenie pred začatím liečby meloxicamom. Zvyčajne sa má venovať pozornosť možnému vypuknutiu recidív u pacientov liečených meloxicamom s anamnézou takéhoto typu.

Gastrointestinálne účinky

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácie alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, sa hlásili v ktoromkoľvek čase počas liečby všetkými NSAID, s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo s predošlými závažnými gastrointestinálnymi príhodami v anamnéze.

Riziko gastrointestinálneho krvácanie, ulcerácie alebo perforácie stúpa so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID u pacientov s anamnézou ulcerácie, najmä v kombinácii s krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov sa má uvážiť kombinovaná liečba protektívnymi látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) a aj u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi pravdepodobne zvyšujúcimi gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne symptómy (najmä gastrointestinálne krvácanie) osobitne v začiatkových štádiách liečby.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu, ktorá môže zvýšiť riziko ulcerácií alebo krvácania, ako je heparín ako kuratívna liečba alebo podávaný starším pacientom, antikoagulanciá ako je warfarín alebo iné nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej podávanej v protizápalových dávkach (≥ 1 g ako jednorazové užitie alebo ≥ 3 g ako celková denná dávka) (pozri časť 4.5).

Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia u pacientov užívajúcich meloxicam, podávanie lieku sa má vysadiť.

NSAID sa majú podávať opatrene pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), keďže ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca v anamnéze sa vyžaduje vhodné monitorovanie a usmernenie, pretože v súvislosti s terapiou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín. Klinické monitorovanie krvného tlaku u rizikových pacientov sa odporúča pred začatím liečby a najmä počas úvodnej liečby meloxicamom.

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID vrátane meloxicamu (obzvlášť vysoké dávkovanie a dlhodobá liečba) sa môže spájať s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda). Nie je dostatok údajov, aby sa takéto riziko vylúčilo pri používaní meloxicamu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych tepien a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť meloxicamom po starostlivej úvahe. Podobné starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začiatkom dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Kožné reakcie

V súvislosti s liečbou NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažne kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je vo včasných fázach liečby, s nástupom reakcií u väčšiny pacientov do jedného mesiaca od začiatku liečby.

Meloxicam FMK 15 mg sa má vysadiť pri prvom výskyte kožného exantému, lézie slizníc alebo akýchkoľvek iných prejavov hypersenzitivity.

Parametre funkcie pečene a obličiek

Ako u väčšiny NSAID bolo hlásené príležitostné zvýšenie hladiny sérovej transaminázy, zvýšenie sérového bilirubínu alebo iných parametrov funkcie pečene, ako aj zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny v krvi, ako aj iné laboratórne odchýlky. Väčšina týchto prípadov zahŕňala prechodné a mierne abnormality. V prípade, ak sa niektorá z týchto abnormalít ukáže ako významná alebo pretrvávajúca, podanie meloxicamu sa má ukončiť a majú sa vykonať potrebné vyšetrenia.

V súvislosti s meloxicamom boli hlásené prípady fixnej liekovej erupcie (*fixed drug eruption* - FDE). Meloxicam sa nemá znovu podávať u pacientov s FDE súvisiacej s meloxicamom v anamnéze. Potenciálna skrížená reaktivita sa môže vyskytnúť s inými oxikamami.

Funkčné zlyhanie obličiek

NSAID inhibíciou vazodilatačného účinku renálnych prostaglandínov môžu znížením glomerulárnej filtrácie indukovať funkčné zlyhanie obličiek. Táto nežiaduca udalosť je závislá od dávky. Na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky sa u pacientov s nasledovnými faktormi odporúča starostlivý monitoring diurézy a funkcií obličiek:

- starší pacienti,
- pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca,
- závažná dysfunkcia pečene (sérové albumíny < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre \geq 10),
- nefrotický syndrómom,
- zápal obličiek spôsobený lupusom,
- zlyhanie obličiek,
- pacienti súčasne liečení diuretikami, ACE inhibítormi, santonmi alebo blokátormi receptora pre angiotenzín II (pozri časť 4.5),
- hypovolémia (akejkoľvek príčiny).

V zriedkavých prípadoch môžu NSAID zapríčiniť intersticiálnu nefritídu, glomerulonefritídu, renálnu medulárnu nekrózu alebo nefrotický syndróm.

Dávka Meloxicamu FMK 15 mg u hemodialyzovaných pacientov s terminálnym renálnym zlyhaním nesmie presiahnuť 7,5 mg/deň (polovica 15 mg tablety). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (t. j. pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Retencia sodíka, draslíka a vody

Pri použití NSAID sa môže vyskytnúť retencia sodíka, draslíka a vody a interferencia s natriuretickým účinkom diuretík. Okrem toho sa môže vyskytnúť zníženie antihypertenzívneho účinku antihypertenzív (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa ako dôsledok môžu objaviť alebo zhoršiť edémy, srdcové zlyhanie alebo hypertenzia. U rizikových pacientov sa preto odporúča klinické monitorovanie (pozri časti 4.2 a 4.3).

Hyperkaliémia

Hyperkaliémia môže byť podporovaná cukrovkou alebo súbežnou liečbou, o ktorej je známe, že zvyšuje kaliémiu (pozri časť 4.5). V takýchto prípadoch sa má vykonávať pravidelná kontrola hodnôt draslíka.

Iné upozornenia a opatrenia

Starší, slabí a oslabení jedinci môžu nežiaduce reakcie horšie tolerovať, a preto musia byť dôkladne sledovaní. Tak ako pri iných NSAID, je potrebné venovať osobitnú pozornosť starším pacientom, u ktorých je vyššia pravdepodobnosť poruchy funkcie obličiek, pečene alebo srdca. U starších ľudí je

zvýšená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Meloxicam, ako aj iné NSAID, môže maskovať príznaky prebiehajúceho infekčného ochorenia.

Užívanie meloxicamu môže oslabiť fertilitu žien, a preto sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. Preto treba zvážiť vysadenie meloxicamu u žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo u ktorých existuje podozrenie na neplodnosť (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len s dospelými.

Farmakodynamické interakcie:

Iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a kyseliny acetylsalicylová ≥ 3 g/deň

Kombinácia (pozri časť 4.4) s inými NSAID vrátane kyseliny acetylsalicylovej podávanej v protizápalových dávkach (≥ 1 g ako jednorazové užitie alebo ≥ 3 g ako celková denná dávka) sa neodporúča.

Kortikosteroidy (napr. glukokortikoidy)

Súbežné užívanie s kortikosteroidmi si vyžaduje opatrnosť pretože je zvýšené riziko krvácania alebo gastrointestinálnej ulcerácie.

Antikoagulantia alebo heparín podávaný v geriatrickej alebo v liečebných dávkach

Výrazne zvyšujú riziko krvácania následkom inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodením sliznice žalúdka a dvanástnika. NSAID môžu zvyšovať účinok antikoagulantov, ako je warfarín (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie NSAID a antikoagulantov alebo heparínu podávaného v geriatrickej alebo v liečebnej dávke sa neodporúča (pozri časť 4.4). V ostatných prípadoch užívania heparínu je potrebná opatrnosť z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Ak sa nedá vyhnúť tejto kombinácii, vyžaduje sa starostlivé monitorovanie INR.

Trombolytika a antiagreganciá

Zvýšené riziko krvácania spôsobené inhibíciou funkcie krvných doštičiek a poškodením sliznice žalúdka a dvanástnika.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania

Vnútromaternicové telieska

Existujú hlásenia, že NSAID znižujú účinok vnútromaternicových teliesok. Pokles účinnosti vnútromaternicových teliesok NSAID sa hlásil už skôr, no vyžaduje sa ďalšie potvrdenie tohto podozrenia.

Diuretiká, inhibítory ACE a antagonisty angiotenzínu II

NSAID môžu znižovať účinok diuretik a iných antihypertenzívnych liekov. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie inhibítorov ACE alebo antagonistov angiotenzínu II a liekov inhibujúcich cyklooxygenázu viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto kombináciu liekov treba podávať s opatrnosťou, najmä starším pacientom. Pacientov treba adekvátne hydratovať a pozornosť venovať monitorovaniu renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a potom periodicky v priebehu liečby (pozri tiež časť 4.4).

Iné antihypertenzíva (napr. betablokátory)

U betablokátorov podobne ako u vyššie uvedených liečiv môže dôjsť k zníženiu ich antihypertenzívneho účinku (prostredníctvom inhibície prostaglandínov s vazodilatačným účinkom).

Inhibítory kalcineurínu (cyklosporín, takrolimus)

NSAID môžu zvyšovať nefrotoxicitu inhibítorov kalcineurínu účinkom na renálne prostaglandíny. Počas kombinovanej liečby sa odporúča dôkladne sledovať funkciu obličiek, najmä u starších pacientov.

Farmakokinetické interakcie: účinok meloxicamu na farmakokinetiku iných liečiv

Lítium

Hlásilo sa, že NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi (prostredníctvom zníženia vylučovania lítia obličkami), ktorá môže dosahovať toxické hodnoty. Súbežné užívanie NSAID a lítia sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak sa táto kombinácia ukáže ako nevyhnutná, je potrebný dôkladný monitoring plazmatickej koncentrácie hladiny lítia na začiatku liečby, počas nastavovania veľkosti dávky a pri ukončovaní liečby meloxicamom.

Metotrexát

NSAID môžu znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, a tým zvyšujú jeho plazmatickú koncentráciu. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim vysoké dávky metotrexátu (viac ako 15 mg/týždeň) neodporúča súbežné užívanie NSAID (pozri časť 4.4).

Riziko vzniku interakcie medzi NSAID a metotrexátom sa má zvážiť tiež u pacientov užívajúcich nízke dávky metotrexátu, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek. V prípade nevyhnutnej kombinovanej liečby je potrebné sledovanie funkcie obličiek a krvného obrazu. Pri ich súbežnom podávaní je potrebné venovať zvýšenú pozornosť počas prvých 3 dní liečby, kedy sa môže zvýšiť plazmatická hladina metotrexátu a prejaviť toxicita.

Hoci farmakokinetika metotrexátu (15 mg za týždeň) z hľadiska spoločnej liečby s meloxicamom nebola významne ovplyvnená, musí sa brať do úvahy, že hematologická toxicita metotrexátu môže byť zvýšená pri súbežnej liečbe NSAID (pozri vyššie). (pozri časť 4.8)

Farmakokinetické interakcie: účinok ostatných liečiv na farmakokinetiku meloxicamu

Kolestyramín

Kolestyramín zrýchľuje vylučovanie meloxicamu prerušením enterohepatálnej cirkulácie, čím sa klírens meloxicamu zvyšuje o 50 % a polčas eliminácie sa znižuje na 13+3 h. Táto interakcia je klinicky významná.

Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie so zreteľom na súbežné podávanie antacid, cimetidínu a digoxínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryo-fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko spontánneho potratu, srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov vo včasnej gravidite. Absolútne riziko vzniku kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko rastie so stúpajúcou dávkou a dĺžkou liečby. Ukázalo sa, že u zvierat malo podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov za dôsledok vzostup pre- a post-implantačného potratu a embryo-fetálnej letality. Navyše zvýšenie incidencie rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, bolo popísané u zvierat, ktorým boli podávané počas obdobia organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie meloxicamu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus*

arteriosus, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa preto meloxicam nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak meloxicam užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Pri expozícii meloxicamu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba meloxicamom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibitory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

u matky a novorodenca na konci gravidity spôsobiť:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorý vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je meloxicam kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Hoci neexistujú skúsenosti s Meloxicamom FMK 15 mg, je známe, že NSAID prechádzajú do materského mlieka. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť podávaniu Meloxicamu FMK 15 mg dojčiacim ženám.

Fertilita

Užívanie meloxicamu, rovnako ako iných liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môže znižovať fertilitu u žien a neodporúča sa u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. Preto treba zvážiť vysadenie meloxicamu u žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo u ktorých sa vykonávajú vyšetrenia pre neplodnosť.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú špecifické štúdie, týkajúce sa vplyvu meloxicamu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakodynamického profilu a hlásených nežiaducich reakcií lieku, však meloxicam pravdepodobne nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na tieto schopnosti. Ak sa však vyskytnú poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia, závrat, ospalosť, vertigo alebo iné poruchy centrálného nervového systému, pacienti sa majú vyhnúť týmto činnostiam.

4.8 Nežiaduce účinky

Celkový opis

Klinické štúdie a epidemiologické údaje naznačujú, že niektoré NSAID (zvlášť vo vysokých dávkach a pri dlhodobom podávaní) môžu byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID sa zaznamenali edém, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi udalosťami sú gastrointestinálne účinky. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy smrteľné, najmä u starších ľudí (pozri časť 4.4). Po podaní sa hlásila nauzea, vracanie, hnačka, plynatosť, obštipácia, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často sa pozorovala gastritída.

Nižšie uvedené frekvencie nežiaducich účinkov liekov sa zakladajú na príslušnom výskyte hlásených nežiaducich udalostí v 27 klinických skúšaniach s trvaním liečby minimálne 14 dní. Informácie sa zakladajú na klinických skúšaniach zahŕňajúcich 15 197 pacientov, ktorí sa liečili dennými perorálnymi dávkami 7,5 mg alebo 15 mg meloxicamu v tabletoch alebo kapsulách počas obdobia až do jedného roka.

Nežiaduce účinky, ktoré môžu mať príčinnú súvislosť s podávaním Meloxicamu FMK 15 mg a boli objasnené na základe prijatých správ vo vzťahu k perorálnemu podávaniu meloxicamu po uvedení lieku na trh.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov bola meraná podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy krvi a lymfatického systému

menej časté: anémia

zriedkavé: poruchy v krvnom obraze (vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek), leukopénia, trombocytopénia

veľmi zriedkavé: agranulocytóza (pozri nižšie)

Poruchy imunitného systému

menej časté: alergické reakcie iné než anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie

neznáme: anafylaktické reakcie, anafylaktoidné reakcie

Psychické poruchy

zriedkavé: zmeny nálad, nočné mory

neznáme: stavy zmätenosti, dezorientácia

Poruchy nervového systému

časté: bolesti hlavy

menej časté: závraty, somnolencia

Poruchy oka

zriedkavé: poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia, konjunktivitída

Poruchy ucha a labyrintu

menej časté: vertigo

zriedkavé: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

zriedkavé: palpácie

V súvislosti s liečbou NSAID sa zaznamenalo zlyhanie srdca.

Poruchy ciev

menej časté: zvýšenie krvného tlaku (pozri časť 4.4), návaly horúčavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

zriedkavé: astma u osôb alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: bolesť brucha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, zápcha, flatulencia

menej časté: okultné alebo makroskopické krvácanie do gastrointestinálneho traktu, gastritída, stomatitída, eruktácia
zriedkavé: gastroduodenálny vred, kolitída, ezofagitída
veľmi zriedkavé: gastrointestinálna perforácia
Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia môžu byť niekedy závažné a potenciálne smrteľné, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4)
neznáme: pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

menej časté: poruchy funkcie pečene (napr. zvýšené hodnoty transamináz alebo bilirubínu)
veľmi zriedkavé: hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

menej časté: angioedém, kožné vyrážky, svrbenie
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, žihľavka
veľmi zriedkavé: bulózna dermatitída, multiformný erytém
neznáme: fotosenzitivita, fixná lieková erupcia (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

menej časté: retencia sodíka, hyperkaliémia (pozri časť 4.4 a 4.5), abnormálne výsledky testov funkcie obličiek (napr. vzostup sérovej hladiny kreatinínu a/alebo močoviny)
veľmi zriedkavé: akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

menej časté: edém vrátane edému dolných končatín

Informácie o individuálnych ťažkých a/alebo často sa prejavujúcich nežiaducich reakciách

U pacientov liečených meloxicamom a inými potenciálne myelotoxickými liekmi sa hlásili veľmi zriedkavo prípady agranulocytózy (pozri časť 4.5).

Nežiaduce účinky, ktoré sa nepozorovali v spojitosti s liekom, ale ktoré sú všeobecne akceptované, vzhľadom na to, že sa pripisujú iným zloženinám v skupine

Organické poškodenie obličiek pravdepodobne vedúce k akútne renálnemu zlyhaniu: hlásili sa veľmi zriedkavo prípady intersticiálnej nefritídy, akútnej tubulárnej nekrózy, nefrotického syndrómu a papilárnej nekrózy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky akútneho predávkovania NSAID sa zvyčajne obmedzujú na letargiu, ospalosť, nauzeu, vracanie a epigastrickú bolesť, ktoré pri podpornej liečbe sú spravidla reverzibilné. Môže sa objaviť gastrointestinálne krvácanie. Ťažká otrava môže viesť k hypertenzii, akútne renálnemu zlyhaniu, hepatálnej dysfunkcii, zastaveniu dýchania kóme, kŕčom, kardiovaskulárnemu kolapsu a zastaveniu srdca. V súvislosti s užívaním NSAID sa hlásili anafylaktoidné reakcie, ktoré sa môžu prejavovať po predávkovaní.

Po predávkovaní NSAID sa pacienti majú liečiť symptomatickou a podpornou liečbou. V klinickom skúšaní sa dokázalo, že podávanie cholestyramínu v perorálnych dávkach 4 g trikrát denne urýchľuje vylučovanie meloxicamu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidné antiflogistiká a antireumatiká, oxikamy, ATC kód: M01AC06

Meloxicam je nesteroidné antiflogistikum (NSAID), derivát kyseliny enolovej, ktorý má protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti. Meloxicam preukázal silnú protizápalovú aktivitu pri všetkých štandardných typoch zápalu. Spoločným mechanizmom tohto účinku je schopnosť meloxicamu tlmieť biosyntézu prostaglandínov, ktoré sú známe ako mediátory zápalu.

Porovnanie dávky potrebnej na vznik vredu s dávkou dostatočnou pre protizápalový účinok u potkanov s artritídou potvrdil u zvierat väčšiu terapeutickú šírku oproti štandardným NSAID. *In vivo*, meloxicam tlmil biosyntézu prostaglandínov v mieste zápalu účinnejšie ako v obličke alebo sliznici žalúdka.

Tieto rozdiely súvisia so selektívnou inhibíciou COX-2 v porovnaní s COX-1. Predpokladá sa, že inhibícia COX-2 poskytuje terapeutický účinok NSAID, zatiaľ čo inhibícia COX-1 môže byť zodpovedná za nežiaduce účinky týkajúce sa žalúdka a obličiek.

Selektívny účinok meloxicamu na COX-2 bol potvrdený *in vitro* ako aj *ex vivo* na veľkom počte modelov. Kvantitatívny rozbor ľudskej krvi *in vitro* ukázal schopnosť meloxicamu selektívne inhibovať COX-2. Meloxicam (7,5 mg a 15 mg) demonštroval väčšiu schopnosť inhibície COX-2 *ex vivo*, čo bolo demonštrované väčším útlmom lipopolysacharidom stimulovanej produkcie PGE₂ (COX-2) v porovnaní s produkciou tromboxánu v zrážanej krvi (COX-1). Tieto účinky boli závislé na dávke. Bolo dokázané, že meloxicam *ex vivo* v odporúčaných dávkach nemá vplyv na agregáciu krvných doštičiek ani na dĺžku krvácania, zatiaľ čo indometacín, diklofenak, ibuprofén a naproxén významne tlmili agregáciu krvných doštičiek a predlžovali čas krvácania.

Celkovo bolo v klinických štúdiách zaznamenaných menej nežiaducich účinkov týkajúcich sa tráviaceho traktu pri meloxicame v dávke 7,5 mg a 15 mg ako pri ostatných NSAID, najmä pre nižší výskyt symptómov ako je dyspepsia, vracanie, nauzea a bolesti brucha. Výskyt perforácie hornej časti tráviaceho traktu, vredov a krvácania súvisiaceho s meloxicamom je nízky a závislý na dávke.

Neexistujú jednotlivé štúdie, ktoré by adekvátne štatisticky potvrdili rozdiely vo výskyte klinicky významnej perforácie hornej časti tráviaceho traktu, obštrukcie alebo krvácania medzi meloxicamom a inými NSAID. Nazhromaždené analýzy tvoria pacienti s osteoartritídou, reumatoidnou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou z 35 klinických skúšaní, ktorí boli denne liečení meloxicamom. Dĺžka trvania liečby v týchto klinických štúdiách bola v rozsahu 3 týždňov až jedného roka (väčšina pacientov bola zaradená do štúdií trvajúcich jeden mesiac). Takmer všetci pacienti sa zúčastnili v štúdiách, ktoré povoľovali zaradenie pacientov s predchádzajúcou anamnézou perforácie tráviaceho traktu, vredu alebo krvácania.

Incidencia klinicky významnej perforácie hornej časti tráviaceho traktu, obštrukcie alebo krvácania (POK) bola vyhodnocovaná retrospektívne pomocou nezávislých zaslepených hodnotení jednotlivých prípadov. Výsledky ukazuje nasledujúca tabuľka.

Kumulatívne riziko POK pre meloxicam 7,5 mg a 15 mg z klinických štúdií BI v porovnaní s diklofenakom a piroxicamom (odhady podľa Kaplan-Meiera)

LIEČBA	Trvanie (v dňoch)	Počet pacientov v danom období	POK v danom období	Riziko (%)	95 % interval spoľahlivosti
Denná dávka					
Meloxicam					
7,5 mg	1 – < 30	9636	2	0,02	0,00 – 0,05
	30 – < 91	551	1	0,05	0,00 – 0,13

15 mg	1 – < 30	2785	3	0,12	0,00 – 0,25
	30 – < 91	1683	5	0,40	0,12 – 0,69
	91 – < 182	1090	1	0,50	0,16 – 0,83
	182 – < 365	642	0	0,50	
<hr/>					
Diklofenak	1 – < 30	5110	7	0,14	0,04 – 0,24
100 mg	30 – < 91	493	2	0,55	0,00 – 1,13
<hr/>					
Piroxikam	1 – < 30	5071	10	0,20	0,07 – 0,32
20 mg	30 – < 91	532	6	1,11	0,35 – 1,86

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Meloxicam sa dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu, čo sa odráža vo vysokej absolútnej biodostupnosti až 89 % po perorálnom podaní.

Po podaní jednotlivej dávky meloxicamu sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnuté po 5 – 6 hodinách pre perorálne liekové formy ako sú tablety.

Pri opakovanom podávaní sa rovnovážny stav dosiahne za 3 – 5 dní.

Dávkovanie raz denne vedie ku plazmatickým koncentráciám lieku s relatívne malými vrcholovými fluktuáciami v rozsahu 0,4 – 1,0 µg/ml pre dávky 7,5 mg a 0,8 – 2,0 µg/ml pre dávky 15 mg (C_{min} a C_{max} v rovnovážnom stave).

Maximálne plazmatické koncentrácie meloxicamu v rovnovážnom stave sú pre tablety dosiahnuté po 5 – 6 hodinách. Rozsah absorpcie meloxicamu po perorálnom podaní nie je ovplyvnený súčasným príjmom potravy alebo pri používaní anorganických antacid.

Distribúcia

Meloxicam sa veľmi pevne viaže na plazmatické bielkoviny, obzvlášť albumín (99 %).

Meloxicam preniká do synoviálnej tekutiny a dosahuje približne polovičnú koncentráciu ako v plazme.

Distribučný objem je nízky, v priemere 11 litrov po i.m. alebo i.v. podaní, pričom interindividuálna variabilita je rádovo 7 – 20 %. Distribučný objem po podaní opakovaných perorálnych dávok meloxicamu (7,5 až 15 mg) je asi 16 litrov s koeficientom variácií v rozmedzí 11 – 32 %.

Biotransformácia

Meloxicam prechádza rozsiahlou biotransformáciou v pečeni.

V moči boli identifikované štyri farmakodynamicky neaktívne metabolity meloxicamu. Hlavný metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky), vzniká oxidáciou intermediárneho metabolitu 5'-hydroxymethylmeloxicamu, ktorý je taktiež vylučovaný v menšom množstve (9 % dávky). Štúdie *in vitro* dokázali, že CYP 2C9 zohráva významnú úlohu v tejto metabolickej ceste, s menším príspevom izoenzýmu CYP 3A4. Aktivita pacientovej peroxidázy je pravdepodobne zodpovedná za ďalšie dva metabolity, ktoré tvoria 16 % a 4 % podanej dávky.

Eliminácia

Meloxicam sa vylučuje predovšetkým vo forme metabolitov a objavuje sa v rovnakom rozsahu v moči aj stolici. Menej ako 5 % dennej dávky je vylučované v nezmenenej forme stolicou, zatiaľ čo v moči sú prítomné len stopové množstvá pôvodnej látky.

Priemerný polčas vylučovania je v rozmedzí 13 a 25 hodín.

Celkový plazmatický klírens je v priemere 7 – 12 ml/min.

Linearita/nelinearita

Meloxicam ukazuje lineárnu farmakokinetiku v terapeutickom rozsahu dávkovania 7,5 mg až 15 mg po perorálnom podaní.

Osobné skupiny pacientov

Pacienti s pečňovou/obličkovou nedostatočnosťou

Ani mierna, ani stredne ťažká pečeňová alebo obličková nedostatočnosť nemajú podstatný vplyv na farmakokinetiku meloxicamu. Jedinci so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek majú signifikantne vyšší celkový klírens liečiva. U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek sa pozorovala znížená väzbovosť na proteíny. V terminálnej fáze obličkového zlyhania môže nárast distribučného objemu vyústiť do vyššej koncentrácie voľného meloxicamu, a preto denná dávka 7,5 mg sa nesmie prekročiť (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Starší pacienti mužského pohlavia vykazovali podobné priemerné farmakokinetické parametre v porovnaní s mladými jedincami mužského pohlavia. Staršie pacientky vykazovali vyššie hodnoty AUC a dlhší polčas eliminácie v porovnaní s mladšími jedincami oboch pohlaví. Priemerný plazmatický klírens počas rovnovážneho stavu u starších jedincov bol mierne nižší ako bolo zaznamenané u mladších jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický profil meloxicamu sa v predklinických štúdiách stanovil ako identický s profilom NSAID: gastrointestinálne ulcerácie a erózie, renálna papilárna nekróza pri vysokých dávkach počas dlhodobého podávania u dvoch druhov zvierat.

Predklinické štúdie u potkanov a králikov sledujúce toxický vplyv na rozmnožovanie neukázali teratogenicitu pri perorálnom dávkovaní do 4 mg/kg u potkanov a do 80 mg/kg u králikov. Reprodukčné štúdie s perorálnou formou podávania u potkanov preukázali pokles počtu ovulácií a inhibíciu implantácie a embryotoxický vplyv (vzostup resorpcie) v dávkach toxických pre matku 1 mg/kg hmotnosti a vyšších.

Tieto dávky prekročovali klinické dávky (7,5 – 15 mg) 5 – 10-násobne v mg/kg základnej dávky (75 kg osoba). Podobne ako u všetkých inhibítorov syntézy prostaglandínu bol opísaný fetotoxický účinok ku koncu gravidity. Pri skúškach *in vitro* ani *in vivo* sa nezistil žiadny mutagénny účinok. Karcinogénne riziko sa nezistilo u potkanov a myši pri dávkach omnoho vyšších, než sa používajú klinicky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
citrónan trisodný
polyvidón 25
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
krospovidón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC/ALU blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
Veľkosť balenia: 20, 30, 50, 60 a 100 tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0274/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. augusta 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023