

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meloxicam Viatris 15 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 15,0 mg meloxicamu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 86,0 mg laktózy (vo forme monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Bledožlté, okrúhle, plocho skosené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Približne 10 mm v priemere.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meloxicam Viatris je indikovaný dospelým a dospievajúcim starším ako 16 rokov.

Krátkodobá symptomatická liečba exacerbácií osteoartrózy.

Dlhodobá symptomatická liečba reumatoidnej artritídy alebo ankylozujúcej spondylitídy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4). Potreba symptomatickej úľavy a terapeutická odpoveď u daného pacienta sa musí periodicky prehodnocovať, a to najmä u pacientov s osteoartrózou.

Exacerbácie osteoartrózy: 7,5 mg meloxicamu denne (polovica tablety).

Ak je to potrebné, v prípade, že nedôjde k zlepšeniu, dávku je možné zvýšiť na 15 mg meloxicamu denne (1 tableta).

Reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída: 15 mg meloxicamu denne (1 tableta) (pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“).

Podľa odpovede na liečbu je možné dávku znížiť na 7,5 mg meloxicamu denne (polovica tablety).

NEPREKRAČUJTE DÁVKU 15 mg meloxicamu denne.

Osobitné skupiny pacientov

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

Odporúčaná dávka pri dlhodobej liečbe reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy u starších pacientov je 7,5 mg meloxicamu denne. U pacientov s vyšším rizikom nežiaducich účinkov sa má liečba začať dávkou 7,5 mg meloxicamu denne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 5.2):

U dialyzovaných pacientov so závažným renálnym zlyhaním nesmie dávka prekročiť 7,5 mg meloxicamu denne.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (napr. pacienti s klírensom kreatinínu > 25 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. (Informácie v súvislosti s nedialyzovanými pacientmi so závažným renálnym zlyhaním, pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2):

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. (Informácie v súvislosti s pacientmi so závažnou poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Meloxicam Viatris je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 16 rokov (pozri časť 4.3).

Tento liek je dostupný aj v iných silách, ktoré môžu byť vhodnejšie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Celá denná dávka sa má užiť naraz, zapiť vodou alebo inou tekutinou, počas jedla.

4.3 Kontraindikácie

Meloxicam Viatris je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6);
- deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov;
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo precitlivosť na látku s podobným účinkom, napr. nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová. Meloxicam Viatris sa nesmie podávať pacientom s rozvinutými príznakmi astmy, nosovými polypmi, angioneurotickým edémom alebo urtikáriou po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidových antiflogistík;
- závažná porucha funkcie pečene;
- nedialyzovaní pacienti s ťažkým renálnym zlyhaním;
- gastrointestinálne krvácanie, cerebravaskulárne krvácanie alebo iné poruchy krvácanosti v anamnéze;
- gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v anamnéze v súvislosti s predošlou liečbou nesteroidovými antiflogistikami;
- aktívny rekurentný peptický vred/krvácanie alebo rekurentný peptický vred/krvácanie v anamnéze (dve alebo viac samostatných epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania);

- závažné srdcové zlyhanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky je možné minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a nižšie uvedené upozornenie o gastrointestinálnom a kardiovaskulárnom riziku).

V prípade nedostatočného terapeutického účinku sa nemá prekročiť odporúčaná maximálna denná dávka, ani sa k liečbe nemajú pridať dodatočné nesteroidové antiflogistiká, keďže to môže zvýšiť toxicitu, zatiaľ čo terapeutický prínos nebol preukázaný. Má sa vyhnúť súbežnému užívaniu Meloxicamu Viatris s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Meloxicam nie je vhodný na liečbu pacientov vyžadujúcich úľavu od akútnej bolesti.

Ak nedochádza k zlepšeniu po niekoľkých dňoch, klinický prínos liečby treba prehodnotiť.

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 a s anamnézou takéhoto typu.

Gastrointestinálne účinky

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia 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 krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie pri zvyšujúcej sa dávke nesteroidového antiflogistika u pacientov s anamnézou vredov, obzvlášť pri komplikáciách v dôsledku krvácania alebo perforácie (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U týchto pacientov sa má liečba začať s najnižšou dostupnou dávkou.

Kombinácia liečby s ochrannými látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) sa má zvážiť u týchto pacientov, ako aj u pacientov, u ktorých je potrebná súbežná liečba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, obzvlášť ak ide o starších pacientov, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne symptómy (najmä gastrointestinálne krvácanie), obzvlášť v prvotných štádiách liečby.

U pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré by mohli zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako je heparín ako kuratívna liečba alebo podávaný v geriatrickej, perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia, ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, antiagregancia trombocytov ako je kyselina acetylsalicylová, iné nesteroidové protizápalové lieky alebo kyselina acetylsalicylová, podávaná v dávkach ≥ 500 mg jednorazovo alebo ≥ 3 g ako celková denná dávka, sa kombinácia s meloxicamom neodporúča (pozri časť 4.5).

Ak sa objaví u pacientov užívajúcich Meloxicam Viatris gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácie, liečba sa musí ukončiť.

Nesteroidové antiflogistiká sa majú pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) podávať s opatnosťou, keďže môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním v anamnéze sú potrebné primerané monitorovanie a starostlivosť, keďže v súvislosti s liečbou nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) sa zaznamenala retencia tekutín a edémy. U rizikových pacientov sa odporúča klinické monitorovanie tlaku krvi ako východisková hodnota a hlavne na začiatku liečby Meloxicamom Viatris.

Údaje z klinickej štúdie a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých nesteroidových antiflogistík, vrátane meloxicamu, (obzvlášť vo vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mŕtvica). K dispozícii nie sú dostatočné údaje, ktoré by vylúčili takéto riziko pri liečbe meloxicamom.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, preukázanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií, a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť meloxicamom len po starostlivom zvážení. Takéto zváženie je potrebné aj pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Kožné reakcie

Závažné kožné reakcie, niektoré fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s užívaním NSAID (pozri časť 4.8). Zdá sa, že vyššie riziko týchto reakcií sa vyskytuje u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov bol nástup týchto reakcií počas prvého mesiaca liečby. Liečba meloxicamom sa má prerušiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo akejkolvek inej známky precitlivenosti.

Život ohrozujúce kožné reakcie Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), sa zaznamenali počas užívania meloxicamu.

- Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a dôkladne sledovaní na výskyt kožných reakcií. Najvyššie riziko výskytu SJS a TEN je počas prvých týždňov liečby.
- V prípade výskytu prejavov a príznakov SJS a TEN (napr. progresívna kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo léziami na sliznici), liečba meloxicamom sa má ukončiť.
- Najlepšie výsledky pri liečbe SJS a TEN sa dosahujú pri včasnej diagnóze a okamžitom vysadení akéhokoľvek podozrivého lieku. Včasné ukončenie liečby sa spája s lepšou prognózou.
- Ak sa u pacienta vyskytli SJS alebo TEN pri použití meloxicamu, u tohto pacienta sa už nikdy nesmie liečba meloxicamom znova začať.

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.

Parametre pečenevých a renálnych funkcií

Ako pri väčšine nesteroidových antiflogistík, počas liečby meloxicamom bolo opísané príležitostné zvýšenie hladín sérových transamináz, zvýšenie bilirubínu v sére alebo iných funkčných pečenevých parametrov, ako aj zvýšenie kreatinínu v sére a dusíka močoviny v krvi a iné odchýlky v laboratórnych vyšetreniach. Vo väčšine prípadov boli tieto odchýlky mierneho a prechodného charakteru. Ak by ktorákoľvek z týchto odchýliek bola závažného alebo trvalého charakteru, je potrebné ukončiť podávanie Meloxicamu Viatris a vykonať príslušné vyšetrenia.

Funkčné zlyhanie obličiek

Nesteroidové antiflogistiká môžu prostredníctvom inhibície vazodilatačného účinku renálnych prostaglandínov vyvolať funkčné zlyhanie obličiek v dôsledku redukcie glomerulárnej filtrácie. Tento nežiaduci účinok je závislý od dávky. Na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky lieku sa odporúča starostlivé monitorovanie diurézy a funkcie obličiek u pacientov s nasledujúcimi rizikovými faktormi:

- starší pacienti
- súbežná liečba liekmi, ako ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínu II, sartany, diuretiká (pozri časť 4.5)
- hypovolémia (z akejkoľvek príčiny)
- kongestívne zlyhanie srdca
- renálne zlyhanie
- nefrotický syndróm
- nefropatia vyvolaná lupus erythematosus
- závažná porucha funkcie pečene (hladina albumínu v sére < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre ≥ 10)

V zriedkavých prípadoch môžu byť nesteroidové antiflogistiká príčinou intersticiálnej nefritídy, glomerulonefritídy, renálnej medulárnej nekrózy alebo nefrotického syndrómu.

U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek na hemodialýze by dávka meloxicamu nemala byť vyššia ako 7,5 mg. Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. u pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min).

Retencia sodíka, draslíka a tekutín

Pri liečbe nesteroidovými antiflogistikami môže dôjsť k indukcii retencie sodíka, draslíka a tekutín a k interferencii s nátriuretickým účinkom diuretík. Okrem toho sa môže vyskytnúť zníženie antihypertenzného účinku antihypertenzív (pozri časť 4.5). Následne u citlivých pacientov môžu ako výsledok vzniknúť alebo sa zhoršiť edémy, srdcové zlyhanie alebo hypertenzia. Preto je u rizikových pacientov potrebné klinické sledovanie (pozri časti 4.2 a 4.3).

Hyperkaliémia

Rozvoj hyperkaliémie môže nastať v dôsledku diabetu alebo súbežnej liečby, ktorá zvyšuje kaliémiu (pozri časť 4.5). V takých prípadoch je potrebné pravidelné sledovanie hladiny draslíka.

Kombinácia s pemetrexedom

U pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou dostávajúcich pemetrexed sa má liečba meloxicamom prerušiť najmenej 5 dní pred, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

Ďalšie upozornenia a opatrenia

Starší, menej odolní a oslabení pacienti obyčajne horšie tolerujú nežiaduce účinky, a preto si vyžadujú starostlivé sledovanie. Tak ako pri iných nesteroidových antiflogistikách, mimoriadna opatrnosť je potrebná, keď sa meloxicam podáva starším pacientom s častými poruchami funkcie obličiek, pečene a srdca. U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich účinkov po podaní NSAID, najmä výskyt gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Meloxicam Viatris, tak ako iné nesteroidové antiflogistiká, môže maskovať príznaky už existujúceho infekčného ochorenia.

Užívanie Meloxicamu Viatris, podobne ako akéhokoľvek iného lieku, o ktorom je známe, že inhibuje cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môže znižovať plodnosť, a preto sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením, alebo ktoré sa podrobujú vyšetreniam na zistenie príčiny neplodnosti, je potrebné zvážiť ukončenie liečby Meloxicamom Viatris (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Meloxicam Viatris obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa robili len u dospelých.

Riziko súvisiace s hyperkaliémiou

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu podporovať hyperkaliémiu: draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonisty angiotenzínu II, nesteroidové antiflogistiká, (s nízkou molekulárnou hmotnosťou alebo nefrakcionovaný) heparíny, cyklosporín, takrolimus a trimetoprim.

Nástup hyperkaliémie môže závisieť na súvisiacich faktoroch.

Toto riziko sa zvyšuje, keď vyššie uvedené lieky, sú podávané súčasne s meloxicamom.

Farmakodynamické interakcie

Iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID) a kyselina acetylsalicylová:

Súbežné podanie (pozri časť 4.4) s inými nesteroidovými antiflogistikami, vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 500 mg jednorazovo alebo ≥ 3 g ako celková denná dávka) sa neodporúča. Podávanie viacerých druhov NSAID súbežne môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania, prostredníctvom synergického účinku.

Kortikosteroidy (napr. glukokortikoidy):

Súbežné podávanie s kortikosteroidmi vyžaduje opatrnosť, kvôli zvýšenému riziku krvácania alebo gastrointestinálnej ulcerácie.

Antikoagulanciá alebo heparín:

Podstatne zvýšené riziko krvácania, spôsobené inhibíciou funkcie krvných doštičiek a poškodením gastroduodenálnej sliznice. NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií ako sú warfarín (pozri časť 4.4), priame inhibítory trombínu (napr. dabigatran) alebo inhibítory faktoru Xa (napr. apixaban). Súbežné podávanie NSAID a antikoagulancií alebo heparínu v geriatrickej alebo v liečebných dávkach sa neodporúča (pozri časť 4.4).

V zostávajúcich prípadoch (napr. preventívne dávky) použitia heparínu, je potrebná opatrnosť vzhľadom na zvýšené riziko krvácania.

Ak nie je možné vyhnúť sa tejto kombinácii liekov, je potrebné starostlivo sledovať hodnotu INR.

Trombolytiká a antiagreganciá trombocytov:

Zvýšené riziko krvácania v dôsledku inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.

Diuretiká, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II:

NSAID môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzných liekov. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže súbežné podanie ACE inhibítora alebo antagonistu angiotenzínu II a inhibítora cyklooxygenázy spôsobiť ďalšie zhoršenie renálnych funkcií, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Z toho dôvodu je pri podaní tejto kombinácie liekov potrebná

opatrnosť, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zväžiť sledovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch (pozri tiež časť 4.4).

Iné antihypertenzíva (napr. beta-blokátory):

Pri súbežnom podávaní meloxicamu s beta-blokátormi sa môže znížiť ich antihypertenzný účinok (v dôsledku inhibície prostaglandínov s vazodilatačným účinkom).

Inhibítory kalcineurínu (napr. cyklosporín, takrolimus):

Nesteroidové antiflogistiká môžu zvýšiť nefrotoxicitu inhibítorov kalcineurínu prostredníctvom účinkov sprostredkovaných renálnymi prostaglandínmi. Počas kombinovanej liečby je potrebné sledovať funkciu obličiek. Odporúča sa starostlivé sledovanie funkcie obličiek, najmä u starších pacientov.

Deferasirox:

Súčasné podávanie meloxicamu s deferasiroxom môžu zvýšiť riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov. Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní týchto liekov.

Farmakokinetické interakcie (účinnosť meloxicamu na farmakokinetiku iných liekov)

Lítium:

Zaznamenalo sa, že nesteroidové antiflogistiká zvyšujú hladiny lítia v krvi (v dôsledku zníženia renálneho vylučovania lítia), ktoré môžu dosiahnuť až toxické hodnoty. Súbežné užívanie lítia a nesteroidových antiflogistík sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je však táto kombinácia nevyhnutná, plazmatické koncentrácie lítia je potrebné starostlivo sledovať na začiatku liečby, pri úprave dávky a po ukončení liečby Meloxicamom Viatris.

Metotrexát:

Nesteroidové antiflogistiká môžu znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, v dôsledku čoho môžu zvyšovať jeho plazmatické koncentrácie. Z toho dôvodu sa u pacientov dostávajúcich vysoké dávky metotrexátu (viac ako 15 mg týždenne) neodporúča súbežné podávanie nesteroidových antiflogistík (pozri časť 4.4).

Riziko interakcie medzi nesteroidovými antiflogistikami a metotrexátom sa má zväžiť aj u pacientov dostávajúcich nízke dávky metotrexátu, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V prípade kombinovanej liečby je potrebné sledovať krvný obraz a funkciu obličiek. Opatrnosť je potrebná pri podávaní nesteroidových antiflogistík a metotrexátu v priebehu 3 dní, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín metotrexátu a k prejavom jeho zvýšenej toxicity.

Hoci súbežná liečba meloxicamom významne neovplyvňuje farmakokinetiku metotrexátu (pri dávkach 15 mg týždenne), je potrebné zväžiť možnosť zvýšenia hematologickej toxicity metotrexátu pri súčasnej liečbe nesteroidovými antiflogistikami (pozri vyššie) (pozri časť 4.8).

Pemetrexed:

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 45 do 79 ml/min) sa pri súčasnom užívaní meloxicamu s pemetrexedom má podávanie meloxicamu pozastaviť 5 dní pred podaním, v deň podania a 2 dni po podaní pemetrexedu. Ak je potrebná kombinácia meloxicamu s pemetrexedom, pacienti majú byť pozorne sledovaní, a to najmä kvôli myelosupresii a gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 45 ml/min) sa súčasné podávanie meloxicamu s pemetrexedom neodporúča.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 80 ml/min), dávky 15 mg meloxicamu môžu znížiť elimináciu pemetrexedu, a tým zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov pemetrexedu. Preto pri

podávaní 15 mg meloxicamu súčasne s pemetrexedom u pacientov s normálnou funkciou (klírens kreatinínu 80 ml/min) je potrebná opatrnosť.

Farmakokinetické interakcie (účinnosť iných liečiv na farmakokinetiku meloxicamu)

Kolestyramín:

Kolestyramín zrýchľuje vylučovanie meloxicamu v dôsledku prerušenia enterohepatálnej cirkulácie, čím zvyšuje klírens meloxicamu o 50 % a skracuje polčas o 13 ± 3 hod. Táto interakcia má klinický význam.

Farmakokinetické interakcie (účinnosť súbežného užívania meloxicamu a iných liečiv na farmakokinetiku):

Perorálne antidiabetiká (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid)

Meloxicam sa eliminuje metabolizáciou v pečeni, z čoho približne dve tretiny sprostredkujú enzýmy cytochrómu (CYP) P450 (hlavne CYP 2C9 a čiastočne CYP 3A4) a jedna tretina sa sprostredkuje inými dráhami, ako je oxidácia peroxidázou. Je potrebné vziať do úvahy možné farmakokinetické interakcie vtedy, keď sa súbežne podáva meloxicam a lieky, o ktorých je známe, že inhibujú alebo sa metabolizujú cez CYP 2C9 a/alebo CYP 3A4. Interakcie cez CYP 2C9 sa dajú predpokladať pri kombinácii s liekmi, ako sú perorálne antidiabetiká (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid), čo môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov a meloxicamu. U pacientov, ktorí súbežne užívajú meloxicam a deriváty sulfonylmočoviny alebo nateglinid sa má dôsledne sledovať hypoglykémia.

Pri súbežnom podaní antacid, cimetidínu a digoxínu sa nezaznamenali žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu, malformácií srdca a gastroschízy po podaní inhibítora syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Riziko sa môže zvýšiť s dávkou a dĺžkou liečby. Podanie inhibítora syntézy prostaglandínov u zvierat viedlo k zvýšeným stratám pred a po nidácii a k zvýšenej embryonálnej/fetálnej úmrtnosti. Okrem toho u zvierat, ktorým bol podaný inhibítor syntézy prostaglandínov v priebehu obdobia organogenézy, sa zaznamenala zvýšená incidencia rozličných malformácií, vrátane kardiovaskulárnych. 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 tehotenstva 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 tehotenstva, dávka meloxicamu má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii meloxicamu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť 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 tehotenstva môžu všetky inhibítory 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 tehotenstva spôsobiť:

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

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

Dojčenie

Hoci pre meloxicam nie sú k dispozícii žiadne špecifické skúsenosti, je známe, že NSAID prechádzajú do materského mlieka. Podanie sa preto neodporúča u dojčiacich žien.

Fertilita

Použitie meloxicamu, rovnako ako aj iných liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môže poškodiť ženskú plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia kvôli plodnosti, je potrebné zvážiť vysadenie meloxicamu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak vzhľadom na farmakodynamický profil a popisované nežiaduce účinky meloxicam pravdepodobne nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na tieto schopnosti. Ak však dôjde k poruchám zraku, vrátane rozmazaného videnia, závratov, ospalosti, vertiga alebo iných porúch centrálného nervového systému, odporúča sa vyhnúť sa vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje z klinických štúdií a epidemiologické údaje naznačujú, že použitie niektorých nesteroidových antiflogistík (obzvlášť vo vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mŕtvica) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou nesteroidovými antiflogistikami bol hlásený edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli gastrointestinálnej povahy. Môžu sa vyskytnúť: peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy fatálne, obzvlášť u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní meloxicamu boli hlásené aj: nauzea, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulceratívna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia). Menej často sa pozorovala gastritída.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (ZKNR): boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie zodpovedá údajom o výskyte hlásených nežiaducich účinkov získaných v 27 klinických štúdiách s trvaním liečby najmenej 14 dní. Informácie sa zistili v klinických štúdiách zahŕňajúcich 15 197 pacientov, ktorí boli liečení dennou perorálnou dávkou 7,5 mg alebo 15 mg meloxicamu vo forme tablety (alebo kapsúl), počas obdobia až do jedného roka.

Uvedené sú nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili ako výsledok hlásení, zaznamenaných v súvislosti s podávaním lieku uvedeného na trh.

Nežiaduce reakcie boli zoradené podľa výskytu frekvencie s použitím nasledovnej 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).

b) Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

| | |
|--|--|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i> | |
| Menej časté | anémia |
| Zriedkavé | abnormálny krvný obraz (vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek), leukopénia, trombocytopénia |
| Veľmi zriedkavé | boli hlásené veľmi zriedkavé prípady agranulocytózy (pozri časť c). |
| <i>Poruchy imunitného systému</i> | |
| Menej časté | alergické reakcie iné než anafylaktické alebo anafylaktoidné |
| Neznáme | anafylaktická reakcia, anafylaktoidné reakcie |
| <i>Psychické poruchy</i> | |
| Zriedkavé | zmeny nálad, nočné mory |
| Neznáme | stavy zmätenosti, strata orientácie |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Časté | bolesť hlavy |
| Menej časté | závrat, somnolencia |
| <i>Poruchy oka</i> | |
| Zriedkavé | poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia, konjunktivitída |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | |
| Menej časté | vertigo |
| Zriedkavé | tinitus |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i> | |
| Zriedkavé | palpitácie |
| Neznáme | zaznamenali sa hlásenia zlyhania srdca v súvislosti s liečbou NSAID |
| <i>Poruchy ciev</i> | |
| Menej časté | zvýšený tlak krvi (pozri časť 4.4), návaly tepla |
| Veľmi zriedkavé | Riziko arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | |
| Zriedkavé | astma u jedincov alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo na iné nesteroidové antiflogistiká |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | |
| Veľmi časté | gastrointestinálne poruchy ako dyspepsia, nevoľnosť, vracanie, abdominálna bolesť, zápcha, flatulencia, hnačka |
| Menej časté | okultné alebo makroskopické gastrointestinálne krvácanie*, stomatitída, gastritída, grganie |
| Zriedkavé | kolitída, gastroduodenálny vred, ezofagitída |
| Veľmi zriedkavé | perforácie gastrointestinálneho traktu* |
| Neznáme | pankreatitída |

| | |
|---|--|
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i> | |
| Menej časté | porucha pečenej funkcie (napr. zvýšené transaminázy alebo bilirubín) |
| Veľmi zriedkavé | hepatitída |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | |
| Menej časté | angioedém, pruritus, vyrážka |
| Zriedkavé | Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), urtikária |
| Veľmi zriedkavé | bulózna dermatitída, multiformný erytém |
| Neznáme | fotosenzitívne reakcie, fixná lieková erupcia (pozri časť 4.4) |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i> | |
| Menej časté | retencia sodíka a vody, hyperkaliémia (pozri časti 4.4 a 4.5), nezvyčajné hodnoty funkčných vyšetrení obličiek (zvýšený kreatinín a/alebo močovina v sére) |
| Veľmi zriedkavé | akútne funkčné zlyhanie obličiek u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4) |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> | |
| Neznáme | neploďnosť u žien, oneskorená ovulácia |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | |
| Menej časté | edém vrátane edému dolných končatín |

*Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia môžu byť najmä u starších niekedy závažné a potenciálne smrteľné (pozri časť 4.4).

c) Popis niektorých nežiaducich reakcií

U pacientov liečených meloxicamom alebo inými potenciálne myelotoxickými liekmi boli opísané veľmi zriedkavé prípady agranulocytózy (pozri časť 4.5).

d) Nežiaduce reakcie, ktoré ešte neboli pozorované vo vzťahu k tomuto lieku, ale sú vo všeobecnosti akceptované a pripisujú sa ďalším členom tejto skupiny liekov

Organické renálne poškodenie pravdepodobne vyúsťujúce do akútneho renálneho zlyhania: boli opísané veľmi zriedkavé 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 nesteroidovými antiflogistikami sa obyčajne obmedzujú na letargiu, ospalosť, nevoľnosť, vracanie a bolesti v epigastriu, ktoré zvyčajne ustúpia po podpornej liečbe. Môže sa objaviť gastrointestinálne krvácanie. Ťažká otrava môže mať za následok hypertenziu, akútne zlyhanie obličiek, dysfunkciu pečene, útlm dýchania, kómu, kŕče, kardiovaskulárny šok a zástavu srdca. Počas terapeutického užívania nesteroidových antiflogistik boli opísané anafylaktoidné reakcie a môžu sa objaviť ako dôsledok predávkovania.

Liečba predávkovania nesteroidovým antiflogistikom zahŕňa symptomatickú a podpornú liečbu pacientov. V klinickej štúdii sa pozorovala rýchlejšia eliminácia meloxicamu pri perorálnom podaní kolestýramínu v dávke 4 g trikrát denne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, nesteroidy, oxikamy,
ATC kód: M01AC06

Meloxicam je nesteroidové antiflogistikum (NSAID) zo skupiny oxikamov, ktorá má antiflogistické, analgetické a antipyretické vlastnosti.

Mechanizmus účinku

Protizápalové účinky meloxicamu sa overili v klasických modeloch zápalu. Podobne ako pri iných nesteroidových antiflogistikách nie je známy presný mechanizmus účinku meloxicamu. Avšak všetky nesteroidové antiflogistiká (vrátane meloxicamu) majú aspoň jeden spoločný mechanizmus účinku: inhibíciu biosyntézy prostaglandínov, známych mediátorov zápalu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Meloxicam sa dobre vstrebáva z tráviaceho traktu, čomu zodpovedá aj vysoká hodnota absolútnej biologickej dostupnosti okolo 90 % po perorálnom podaní (kapsuly). Tablety, perorálna suspenzia a kapsuly sa preukázali ako bioekvivalentné.

Po jednorazovom podaní meloxicamu sa priemerné maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v rámci 2 hodín po podaní suspenzie a v rámci 5 – 6 hodín po podaní tuhej liekovej formy (kapsuly a tablety).

Pri opakovanom podávaní sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu v priebehu 3 – 5 dní. Dávkovanie raz denne vedie k priemerným plazmatickým koncentráciám látky s relatívne malým kolísaním hodnôt „peak-trough“ v rozsahu 0,4 – 1,0 µg/ml pri 7,5 mg dávkach a 0,8 – 2,0 µg/ml pri 15 mg dávkach (C_{min} a C_{max} v rovnovážnom stave). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie meloxicamu v rovnovážnom stave sa dosahujú v rámci 5 až 6 hodín, pre tablety, kapsuly a perorálne suspenzie. Koncentrácie liečiva po kontinuálnej liečbe trvajúcej viac ako jeden rok sú podobné koncentráciám meloxicamu v rovnovážnom stave, ktorý sa dosiahol po počiatočnom podaní. Rozsah absorpcie meloxicamu sa po perorálnom podaní súčasným príjmom potravy nemení alebo použitím iných anorganických antacid.

Distribúcia

Meloxicam je veľmi pevne viazaný na plazmatické bielkoviny, najmä na albumín (99 %). Meloxicam prechádza do synoviálnej tekutiny, kde dosahuje približne polovičné koncentrácie ako v plazme. Distribučný objem je malý, t.j. približne 11 l po *i.m.* alebo *i.v.* podaní a ukazuje interindividuálne variácie na úrovni 7 – 20 %. Distribučný objem po opakovanej dávke meloxicamu (7,5 – 15 mg) je približne 16 l s premenlivými koeficientmi v rozsahu 11 – 32 %.

Biotransformácia

Meloxicam podlieha extenzívnej biotransformácii v pečeni. V moči sa identifikovali 4 rôzne metabolity, ktoré sú farmakodynamicky neaktívne. Hlavný metabolit, 5'-karboxymeloxicam, (predstavuje 60 % z podanej dávky) vzniká oxidáciou intermediárneho metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, ktorý sa taktiež vylučuje hoci v menšej miere (9 % z podanej dávky). Štúdie *in vitro* naznačujú, že enzýmový systém CYP 2C9 má dôležitú úlohu v tejto metabolickej dráhe, pričom menší význam má tiež izoenzým CYP 3A4. Peroxidázová aktivita pacienta je pravdepodobne zodpovedná za ďalšie dva metabolity, ktoré predstavujú 16 % resp. 4 % z podanej látky.

Eliminácia

Meloxicam sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov rovnakou mierou močom a stolicou. Menej ako 5% z podanej dennej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme stolicou, pričom pôvodná látka sa nachádza v moči len v stopových množstvách.

Priemerná hodnota eliminačného polčasu sa pohybuje medzi 13 a 25 hodín po perorálnom, *i.m.* a *i.v.* podaní. Celková hodnota plazmatického klírensu je okolo 7 – 12 ml/min po podaní jednorazovej perorálnej, intravenózne alebo rektálnej dávky.

Linearita/nelinearita

Meloxicam podávaný perorálne alebo intramuskulárne v terapeutických dávkach 7,5 mg a 15 mg vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Insuficiencia pečene/obličiek

Insuficiencia pečene, ani ľahká, ani stredne ťažká insuficiencia obličiek nemá podstatný vplyv na farmakokinetiku meloxicamu. Jedinci so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek mali významne vyššiu celkovú klírens liečiva. U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek bola pozorovaná znížená väzba na proteín. U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek môže zväčšenie distribučného objemu viesť k vyššej koncentrácii voľného meloxicamu, a preto denná dávka meloxicamu nesmie prekročiť 7,5 mg denne (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Starší mužskí jedinci v porovnaní s mladšími jedincami vykazovali podobné priemerné farmakokinetické parametre. Staršie pacientky v porovnaní s mladšími jedincami oboch pohlaví vykazovali vyššie AUC hodnoty a dlhší polčas eliminácie. Priemerné hodnoty plazmatického klírensu v rovnovážnom stave u starších jedincov boli mierne nižšie ako u mladších jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách sa zistilo, že toxikologický profil meloxicamu je rovnaký ako v prípade iných nesteroidových antiflogistik: gastrointestinálne ulcerácie a erózie, renálna papilárna nekróza po chronickom podávaní vysokých dávok dvom zvieracím druhom.

Reprodukčné štúdie s meloxicamom podávaným perorálne potkanom ukázali zníženie ovulácie, inhibíciu implantácie a embryotoxické účinky (zvýšenie resorpcie) pri maternotoxickéj dávke ≥ 1 mg/kg. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a zajacoch nepreukázali teratogenicitu pri perorálnych dávkach až do 4 mg/kg u potkanov a 80 mg/kg u zajacov.

Uvedené dávky boli 10 až 5 x vyššie (na základe mg/kg), ako sú klinické dávky (7,5 – 15 mg u 75 kg človeka). Po meloxicame sa opísali rovnaké fetotoxické účinky na konci gestačného obdobia ako po všetkých inhibítoroch syntézy prostaglandínov. V štúdiách *in vivo* alebo *in vitro* sa nezistili žiadne mutagénne účinky meloxicamu. V štúdiách na myšiach a potkanoch sa nepozorovalo žiadne karcinogénne riziko meloxicamu pri podávaní dávok oveľa vyšších, ako sú klinické dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
predželatínovaný kukuričný škrob
monohydrát laktózy
kukuričný škrob

citrónan sodný
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre vyrobené z PVC/PVdC a vysoko temperovanej hliníkovej fólie.
Veľkosť balenia: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 alebo 1000 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0398/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. novembra 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. októbra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023