

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melobax 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje meloxicamum 15 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje 81,7mg laktózy (jako laktóza monohydrát)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle žlutá kulatá tableta s půlicí rýhou z jedné strany.

Tableta může být dělena na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá symptomatická léčba exacerbací osteoartrózy.

Dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

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

V případě nutnosti, pokud nedojde ke zlepšení, může být dávka zvýšena na 15 mg denně.

Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida 15 mg denně.

(viz též Zvláštní skupiny populace).

Podle reakce na léčbu může být dávka snížena na 7,5 mg denně (1/2 tablety 15mg).

NEPŘEKRAČUJTE DÁVKU 15 mg denně.

Celkové denní množství se užívá během jídla v jednorázové dávce s vodou nebo jinou tekutinou.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz 4.4)

Opakovaně by měla být přehodnocována pacientova potřeba symptomatické úlevy a reakce na léčbu, což platí zvláště pro pacienty s osteoartrózou.

Zvláštní skupiny populace

Starší osoby a pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (viz bod 5.2): Doporučená dávka pro dlouhodobou léčbu revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u starších pacientů je 7,5 mg denně. Pacienti se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků by měli začít léčbu na 7,5 mg denně (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin (viz bod 5.2):

U pacientů s těžkým selháním ledvin, kteří jsou na dialýze, by dávka neměla přesáhnout 7,5 mg denně.

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením ledvin (tj. s clearancí kreatininu vyšší než 25 ml/min) není nutné snížení dávky (pro pacienty s těžkým selháním ledvin bez dialýzy, viz bod 4.3).

Jaterní poruchy (viz bod 5.2):

U pacientů s mírným či středním poškozením jater není nutné snížení dávky (pro pacienty se závažnou poruchou funkce jater, viz bod 4.3).

Děti

Užívání meloxicamu není vhodné pro děti do 15 let.

Meloxicam se vyrábí v jiných silách, které mohou být vhodnější.

4.3 Kontraindikace

Léčivý přípravek je kontraindikován v následujících případech:

- přecitlivělost na meloxicam nebo na kteroukoli pomocnou látku, případně přecitlivělost na látky s podobným působením, např. nesteroidní antirevmatika (NSA), aspirin. Tablety Melobax nesmí být podávány pacientům, u nichž se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo NSA objevily příznaky astmatu, angioneurotického edému, nosní polypy, nebo kopřivka;
- třetí trimestr těhotenství a během kojení (viz bod 4.6);
- aktivní gastrointestinální vřed nebo anamnéza rekurentního gastrointestinálního vředu;
- závažná porucha funkce jater;
- těžké selhání ledvin bez dialýzy;
- gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy krvácivosti;
- závažné srdeční selhání
- závažné kongestivní (městnavé) srdeční selhání.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz oddíl 4. a GI a kardiovaskulární riziko) níže)

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

- Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.
- Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo iktů). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro meloxicam.
- Podávání meloxicamu je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).
- Je nutné zjistit jakoukoli anamnézu ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu, aby tato onemocnění byla beze zbytku vyléčena před zahájením léčby meloxicamem. U pacientů s anamnézou tohoto typu je zapotřebí stále sledovat, zda nedojde k návratu onemocnění.

- U pacientů s gastrointestinálními symptomy nebo anamnézou gastrointestinálního onemocnění (tj. ulcerózní kolitidou, Crohnovou nemocí) by měly být sledovány případné gastrointestinální poruchy, zvláště krvácení do trávicího traktu.
- Stejně jako u dalších NSA také u meloxikamu bylo kdykoli v průběhu léčby hlášeno gastrointestinální krvácení či ulcerace/perforace, ve vzácných případech smrtelné; tyto případy nastaly s varovnými symptomy a předchozí anamnézou závažných gastrointestinálních příhod, ale také bez nich. Gastrointestinální krvácení nebo ulcerace/perforace mají celkově závažnější důsledky u starších osob (viz oddíl 4.8).
- Jestliže u pacientů, kteří užívají meloxikam, dojde ke gastrointestinálnímu krvácení nebo ulceraci, je nutné lék vysadit.
- Při užívání NSA, včetně oxikamů, je možný výskyt těžkých kožních reakcí a závažných hypersenzitivních reakcí ohrožujících život (tj. anafylaktické reakce). V těchto případech je nutné meloxikam okamžitě vysadit a pacient musí být pod lékařským dohledem.
- Ve vzácných případech mohou být nesteroidní antirevmatika (NSA) příčinou intersticiální nefritidy, glomerulonefritidy, selhání ledvin s medulární nekrózou nebo nefrotického syndromu.
- Podobně jako u většiny NSA také při užívání meloxikamu příležitostně dochází ke zvýšení hodnot transaminázy v séru, ke zvýšení sérové hladiny bilirubinu nebo dalších parametrů jaterní funkce, jakož i ke zvýšení hodnot sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi i k dalším změnám laboratorních hodnot. Ve většině těchto případů se jednalo o přechodné a nepatrné odchylky od normálu. Jestliže se prokáže, že některá odchylka od normálu je významná či trvalá, je nutné meloxikam vysadit a provést příslušná vyšetření.
- Při užívání NSA může dojít k zadržování sodíku, dusíku a vody a k interferenci s natriuretickými účinky diuretik a v důsledku toho k možným exacerbacím onemocnění u pacientů se srdečním selháním nebo hypertenzí (viz body 4.2 a 4.3).
- Funkční selhání ledvin: NSA inhibují vazodilatační účinek renálních prostaglandinů a tudíž mohou snížením glomerulární filtrace přivodit funkční selhání ledvin. Tato nežádoucí příhoda je závislá na dávkování. Na začátku léčby nebo po zvýšení dávky je doporučeno důsledné sledování diurézy a renální funkce u pacientů s těmito rizikovými faktory:
 - starší osoby
 - konkomitantní léčba, např. inhibitory ACE, antagonisté angiotensinu-II, sartany, diuretika (viz bod 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)
 - hypovolémie (z jakékoli příčiny)
 - kongestivní (městnavé) selhání srdce
 - selhání ledvin
 - nefrotický syndrom
 - lupus s nefropatií
 - těžká jaterní dysfunkce (serum albumin <25 g/l nebo Child-Pugh score \geq 10)
- Zadržování sodíku a vody: Zadržování sodíku a vody s možností edému, hypertenze nebo zhoršení hypertenze, srdečního selhání a zhoršení srdečního selhání. V případě hypertenze nebo srdečního selhání je nutné klinické sledování ihned po zahájení léčby. Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku (viz bod 4.5).
- Hyperkalémie: Hyperkalémie může být vítaná při diabetu nebo doprovodné léčbě, která zvyšuje kalémii (viz oddíl 4.5.). V těchto případech je nutné provádět pravidelné sledování hodnot draslíku.

- Nežádoucí účinky často hůře snášejí starší, křehké nebo oslabené osoby, u nichž je proto nutné důsledné sledování. Stejně jako u jiných NSA je zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti u starších osob, které často mívají poškozené ledvinové, jaterní a srdeční funkce.
- V případě nedostatečného léčebného účinku by neměla být překročena maximální doporučená denní dávka ani by neměla být do léčby zařazena další NSA, protože tento zásah by mohl zvýšit toxicitu, zatímco jeho léčebné výhody nebyly prokázány. Pokud do několika dnů nenastane zlepšení, měla by být přehodnocena klinická prospěšnost léčby.
- Meloxicam (podobně jako další NSA) může překrývat symptomy skrytého infekčního onemocnění.
- Užívání meloxicamu, podobně jako jakýchkoli dalších léků, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinů, může poškodit plodnost a není doporučeno ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření kvůli neplodnosti, by se mělo zvážit vysazení léku.
- U pacientů s bronchiálním astmatem nebo anamnézou bronchiálního astmatu je při podávání meloxicamu zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti, protože existuje možnost, že NSA mohou u těchto pacientů způsobit bronchospasmus.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce:

Další NSA, včetně salicylátů (kyseliny acetylsalicylové):

Společné podávání několika NSA může vzhledem k synergickému účinku zvýšit riziko gastrointestinálních vředů a krvácení. Konkomitantní užívání meloxicamu s ostatními NSA se nedoporučuje (viz oddíl 4.4).

Perorální antikoagulancia:

Zvýšené riziko krvácení při inhibici funkce krevních destiček a poškození gastroduodenální sliznice. Nedoporučuje se konkomitantní užívání nesteroidních antirevmatik (NSA) a perorálních antikoagulancií (viz oddíl 4.4).

Jestliže je taková kombinace nevyhnutelná, je nezbytné důsledné monitorování hodnot INR.

Trombolytika a antiagregační léky:

Zvýšené riziko krvácení při inhibici funkce krevních destiček a poškození gastroduodenální sliznice.

Diuretika, inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu-II

Nesteroidní antirevmatika (NSA) mohou snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. dehydrovaní nebo starší pacienti s oslabenou funkcí ledvin) souběžné podávání inhibitoru ACE nebo antagonistů angiotensinu-II a léků, které inhibují cyklooxygenázu, může vést k dalšímu zhoršování renální funkce, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reversibilní. Při podávání této kombinace je tudíž zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti, zvláště u starších lidí. Pacienti by měli být dobře hydratováni a po zahájení konkomitantní léčby by měl lékař zvážit sledování renální funkce a pravidelně je opakovat (viz též bod 4.4).

Další antihypertenzní léky (např. beta-blokátory):

Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku beta-blokátorů (v důsledku inhibice prostaglandinů s vazodilatačním účinkem).

Cyklosporiny:

Nesteroidní antirevmatika mohou zvyšovat nefrotoxicitu cyklosporinu způsobenou účinkem prostaglandinu v ledvinách. Během kombinované léčby je nutné sledovat funkci ledvin. Zvláště u starších osob se doporučuje důsledné monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy:

Konkomitantní užití s nesteroidními antirevmatiky (NSA) zvyšuje riziko nežádoucích gastrointestinálních reakcí.

Nitroděložní tělíka:

Bylo hlášeno snížení účinnosti nitroděložních tělísek vlivem nesteroidních antirevmatik (NSA).

U nesteroidních antirevmatik (NSA) je hlášeno snížení účinnosti nitroděložních tělísek, vyžaduje však další potvrzení.

Farmakokinetické interakce (Účinek meloxicamu na farmakokinetiku jiných léků).

Lithium:

NSA zvyšují hladinu lithia v krvi (dochází ke sníženému vylučování lithia ledvinami), která může dosáhnout toxických hodnot. Konkomitantní užívání lithia a NSA se nedoporučuje (viz bod 4.4). Jestliže je tato kombinace nezbytná, je nutné důsledně sledovat koncentrace lithia v plazmě při zahájení léčby meloxicamem, úpravě dávkování i při vysazení léku.

Metotrexát:

NSAID mohou snižovat tubulární sekreci metotrexátu a tudíž zvyšovat koncentrace metotrexátu v plazmě. Z tohoto důvodu se konkomitantní podávání NSA nedoporučuje pacientům, kteří užívají vysoké dávky metotrexátu (více než 15 mg týdně) (viz bod 4.4).

Riziko interakce mezi přípravky NSA a metotrexátem je nutné zvážit také u pacientů, kteří užívají nízké dávky metotrexátu, zvláště u těch, kteří mají poškozenou funkci ledvin. V případě kombinované léčby je nezbytné provést rozbor krevního obrazu a sledovat funkci ledvin. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát, jestliže NSA a metotrexát jsou podány v rozmezí 3 dnů; v takovém případě může zvýšená hladina metotrexátu v plazmě způsobit zvýšenou toxicitu.

Ačkoli konkomitantní léčba meloxicamem neměla na farmakokinetiku metotrexátu (15 mg týdně) relevantní účinek, je zapotřebí mít na zřeteli, že léčba přípravky NSA může amplifikovat hematologickou toxicitu metotrexátů (viz výše) (viz bod 4.8).

Farmakokinetické interakce (Účinek jiných léků na farmakokinetiku meloxicamu)

Cholestyramin:

Cholestyramin urychluje vylučování meloxicamu přerušением enterohepatické cirkulace; clearance meloxicamu se zvyšuje o 50 % a poločas se snižuje na 13 hodin \pm 3 hodiny. Tato interakce je klinicky signifikantní.

Při konkomitantním podávání antacidů, cimetidinu a digoxinu nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi léky.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít závažný účinek na těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Z údajů epidemiologických studií vyplývá, že při užití inhibitoru syntézy prostaglandinu v raném těhotenství existuje zvýšené riziko spontánního potratu a též srdeční malformace a gastroschisis. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Riziko se pravděpodobně zvyšuje podle dávkování a délky léčby. Podání inhibitoru syntézy prostaglandinu u zvířat vedlo ke zvýšené pre- a postimplantační ztrátě a úmrtnosti embrya/plodu. U zvířat byl po podání inhibitoru syntézy

prostaglandinu během organogenetického vývoje hlášen zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních. Během prvního a druhého trimestru těhotenství by meloxicam neměl být podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud meloxicam užívá žena, která se snaží otěhotnět nebo je v prvním či druhém trimestru těhotenství, musí být dávkování co nejnižší a délka léčby co nejkratší.

Všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavit plod:

- kardiopulmonární toxicitě (s předčasným uzavřením Botallovovy dučeje a s pulmonální hypertenzí);
- renální dysfunkci, která může přejít v selhání ledvin s oligohydramnionem;

Všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení; tento antiagregační účinek může nastat i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních stahů, což vede k opožděnému či prodlouženému porodu.

Proto je meloxicam kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení:

S meloxicamem dosud nejsou žádné konkrétní zkušenosti, je však známo, že nesteroidní antirevmatika jsou vylučována do mateřského mléka. Proto je podávání meloxicamu u kojících žen kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zaměřené na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhu strojů nejsou k dispozici. Nicméně na základě farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích účinků meloxicam pravděpodobně nemá žádné nebo má zanedbatelné účinky na tyto schopnosti. Pokud se však vyskytnou poruchy vidění nebo ospalost, závratě či jiné poruchy centrální nervové soustavy, řízení motorových vozidel a obsluha strojů se nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Obecný popis

Níže uvedená četnost výskytu nežádoucích účinků léku je založena na odpovídajícím výskytu hlášených nežádoucích příhod při klinických studiích. Informace vycházejí z klinických studií s 3750 pacienty, kteří byli léčeni denními perorálními dávkami 7,5mg nebo 15mg tablet či kapslí po období až 18 měsíců (průměrná délka léčby činila 127 dní).

Jsou zde zahrnuty také nežádoucí účinky léku, které vyšly najevo v důsledku případů hlášených v souvislosti s podáním prodáváného přípravku.

Nežádoucí účinky byly zařazeny do kategorií četnosti výskytu následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$)

b) Přehled nežádoucích účinků

Poruchy krve a a lymfatického systému

Časté: Anemie
Méně časté: Poruchy krevního obrazu: leukocytopenie; trombocytopenie; agranulocytóza (viz oddíl c)

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné: Poruchy nálady, nespavost a děsivé sny

Poruchy nervové soustavy:

Časté: Točení hlavy, bolest hlavy
Méně časté: Závrať, hučení v uších, ospalost
Vzácné: Zmatenost

Oční poruchy

Vzácné: Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění

Srdeční poruchy

Méně časté: Bušení srdce

Cévní poruchy

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: Astmatické záchvaty u pacientů alergických na aspirin nebo jiná nesteroidní antiflogistika

Poruchy trávicího ústrojí

Časté: Dyspepsie, nevolnost, zvracení, bolest břicha, zácpa, plynatost, průjem
Méně časté: Krvácení trávicího ústrojí, vředy žaludku a dvanáctníku, zánět jícnu, zánět žaludku
Vzácné: Perforace střev, zánět žaludku, zánět tlustého střeva

Případné vředy žaludku a dvanáctníku, perforace nebo krvácení trávicího traktu někdy mohou být závažné, zvláště u starších pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Zánět jater

Poruchy kůže a podkoží

Časté: Svědění, vyrážka
Méně časté: Kopřivka
Vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, angioedém, bulózní reakce, jako například erythema multiforme, přecitlivělost na světlo

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Zadržování sodíku a vody, hyperkalémie (viz body 4.4 a 4.5.)
Vzácné: Akutní funkční selhání ledvin u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a lokální reakce po podání

Časté: Otoky, včetně otoků dolních končetin

Laboratorní vyšetření

Méně časté: Přechodné změny hodnot testů jaterní funkce (např. zvýšené hodnoty transamináz nebo bilirubinu)
Méně časté: Přechodné změny hodnot testů ledvinové funkce (např. zvýšené hodnoty kreatininu nebo urey)

c) Informace charakterizující individuální závažné a/nebo časté nežádoucí účinky

U pacientů léčených meloxicamem a dalšími potenciálně myelotoxickými léky byly hlášeny ojedinělé případy agranulocytózy (viz bod 4.5).

d) Nežádoucí účinky, které dosud nebyly v souvislosti s přípravkem pozorovány, ale obecně se připisují jiným sloučeninám ze stejné skupiny

V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny edémy, hypertenze, a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů) (viz bod 4.4)

Organické poškození ledvin v důsledku akutního renálního selhání: byly hlášeny ojedinělé případy intersticiální nefritidy, akutní tubulární nekrózy, nefrotického syndromu a papilární nekrózy (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Symptomy po akutním předávkování nesteroidním antirevmatikem (NSA) se obvykle projevují jako letargie, ospalost, nevolnost, zvracení a bolest v epigastriu a obvykle jim lze zamezit podpůrnou péčí. Může dojít ke krvácení do trávicího traktu. Těžká otrava může mít za následek vysoký tlak, akutní selhání ledvin, jaterní dysfunkci, respirační depresi, kóma, křeče, kardiovaskulární kolaps a zástavu srdce. Při terapeutickém požití nesteroidních antiflogistik byly hlášeny anafyloktoidní reakce, které se mohou vyskytnout i při předávkování.

Po předávkování NSA by pacientovi měla být poskytnuta symptomatická a podpůrná péče. Při klinické studii bylo prokázáno zrychlené vylučování při podávání 4g perorálních dávek cholestyraminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, oxikamy.

ATC kód: M01AC06

Meloxicam je nesteroidní protizánětlivý lék (NSA) ze skupiny oxikamů, s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi.

Protizánětlivé působení meloxicamu bylo prokázáno na klasických modelech zánětu. Stejně jako u jiných NSA zůstává jeho přesný mechanismus působení neznámý. Všechny přípravky NSA (včetně meloxicamu) však mají společný aspoň jeden mechanismus působení: inhibici biosyntézy prostaglandinů – známých mediátorů zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Meloxicam se dobře vstřebává z trávicího traktu, což odráží vysoká absolutní biologická dostupnost, která činí 89 % po perorálním podání (tobolky). Bylo prokázáno, že tablety, perorální suspenze a tobolky jsou bioekvivalentní.

Po podání jedné dávky meloxicamu jsou dosaženy průměrné maximální koncentrace v plazmě do 2 hodin u suspenze a do 5 až 6 hodin u pevných perorálních forem (tobolek a tablet).

Po opakovaném podání bylo ustáleného stavu dosaženo za 3 až 5 dnů. Dávkování jednou denně vede ke koncentracím léčiva v plazmě s relativně malými výkyvy poměru peak/trough v rozmezí 0,4–1,0 µg/ml pro 7,5mg dávky a 0,8–2,0 µg/ml pro 15mg dávky (C_{min} a C_{max} v ustáleném stavu). Maximální koncentrace meloxicamu v plazmě v ustáleném stavu jsou dosaženy do pěti až šesti hodin u tablet, tobolek i perorální suspenze. Nepřetržitá léčba po dobu déle než jednoho roku má za následek podobné koncentrace léku jako ty, které jsou pozorovány, jakmile je poprvé dosažen ustálený stav. Rozsah vstřebávání meloxicamu po perorálním podání se nemění ani při současné konzumaci jídla.

Distribuce

Meloxicam se velmi silně váže na plazmatické bílkoviny, zvláště albumin (99 %). Meloxicam proniká do kloubního mazu (synovie), kde dosahuje v průměru poloviční koncentrace než v plazmě. Objem distribuce je nízký, v průměru 11 l. Interindividuální variabilita činí 30 - 40 %.

Biotransformace

Meloxicam prochází v játrech rozsáhlou biotransformací. V moči byly identifikovány čtyři různé metabolity meloxicamu, všechny farmakodynamicky inaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky) se vytváří oxidací intermediárního metabolitu 5'-hydroxymethylmeloxicamu, který je v menším rozsahu také vylučován (9 % dávky). Ze studií *in vitro* vyplývá, že v této metabolické dráze hraje důležitou roli CYP 2C9, s menším přispěním izoenzymu CYP 3A4. Za další dva metabolity, které se na podané dávce podílí 16 % a 4 %, je pravděpodobně odpovědná aktivita peroxidázy u jednotlivých pacientů.

Eliminace

Meloxicam je vylučován převážně ve formě metabolitů a vyskytuje se v moči i ve stolici. Méně než 5 % denní dávky je v nezměněné podobě vyloučeno ve stolici, kdežto do moči se vylučuje pouze stopové množství výchozí sloučeniny.

Průměrný poločas eliminace je asi 20 hodin. Celková plazmatická clearance činí v průměru 8 ml/min.

Lineárnost / nelineárnost

Meloxicam projevuje lineární farmakokinetiku v léčebné dávce 7,5 mg a 15 mg po perorálním nebo nitrosvalovém podání.

Zvláštní skupiny populace

Jaterní / ledvinové poruchy:

Jaterní ani mírné či středně těžké ledvinové poruchy nemají na farmakokinetiku meloxicamu podstatný účinek. Při terminálním selhání ledvin může mít zvýšený objem distribuce za následek vyšší koncentrace volného meloxicamu a nesmí být překročena maximální denní dávka 7,5 mg (viz bod 4.2).

Starší osoby:

Průměrná plazmatická clearance v ustáleném stavu byla u starších pacientů o něco nižší než u mladších osob.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle předklinických studií je toxikologický profil meloxicamu stejný jako u nesteroidních antirevmatik (NSA): gastrointestinální vředy a eroze, renální papilární nekróza při vysokém dávkování a dlouhodobém podávání u dvou živočišných druhů.

Reprodukční studie s perorální formou u potkanů prokázaly sníženou ovulaci, inhibici implantací a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) při maternotoxických hladinách dávkování 1 mg/kg a vyšších. Studie toxicity na reprodukci u krys a králíků neodhalily teratogenní účinky až do perorálních dávek 4 mg/kg u krys a 80 mg/kg u králíků.

Při dávkovací bázi mg/kg škodlivé dávky pro osobu vážící 75 kg desetkrát až pětkrát překročily klinickou dávku (7,5 až 15 mg). Toxické účinky na plod na konci gestace, které mají všechny inhibitory syntézy prostaglandinů, byly popsány. Nebyly shledány žádné důkazy mutagenních účinků *in vitro* ani *in vivo*. Ani při mnohem vyšším dávkování, než je klinické, nebylo u potkanů ani u myši zaznamenáno žádné karcinogenní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza

Předbobtnalý škrob

Monohydrát laktosy

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 velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr. Balení v krabičkách po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 nebo 1000 tablet (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

6.6 Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ranbaxy (UK) Ltd. 20 Balderton Street, W1K 6TL Londýn, Velká Británie.

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

29/615/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.12.2005/ 12.3.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

7.4.2010