

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Melocox 15 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15 mg meloxikamu.

Pomocné látky se známým účinkem: 119,7 mg laktózy (odpovídá 126 mg monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, z jedné strany mají vyraženo B a 19, z druhé strany jsou hladké.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobá symptomatická léčba exacerbací osteoartrózy.
  - Dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.
- Přípravek Melocox je indikován u dospělých a dospívajících od 16 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Celková denní dávka se má užívat jednou denně. Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány podáváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4). Potřeba symptomatické léčby u pacientů, kteří odpovídají na terapii, musí být pravidelně přehodnocována, a to obzvláště u pacientů s osteoartrózou.

- *Exacerbace osteoartrózy:* 7,5 mg/den (polovina tablety). V případě nedostatečného účinku se dávka může zvýšit na 15 mg/den (jedna tableta).
- *Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida:* 15 mg/den (jedna tableta). (Viz též bod „Zvláštní skupiny pacientů“ níže).

Podle léčebného účinku lze dávku snížit na 7,5 mg/den (polovina tablety).

DÁVKA 15 MG/DEN NESMÍ BÝT PŘEKROČENA.

### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti a pacienti se zvýšeným nebezpečím výskytu nežádoucích účinků (viz bod 5.2):*

U starších pacientů je doporučeno dávkování při dlouhodobém léčení revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy 7,5 mg denně. Pacienti se zvýšeným nebezpečím výskytu nežádoucích účinků, např. s anamnézou gastrointestinálního onemocnění nebo přítomností rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění, mají léčbu zahájit dávkou 7,5 mg denně (viz bod 4.4).

*Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2):*

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u nedialyzovaných pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U dialyzovaných pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin dávka nemá překročit 7,5 mg denně. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (tzn. u pacientů s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není snížení dávky nutné.

*Porucha funkce jater (viz bod 5.2):*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není snížení dávky nutné (Pacienti s výraznou poruchou funkce jater, viz bod 4.3).

*Pediatrická populace:*

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

### Způsob podání

Perorální podání.

Celková denní dávka by měla být užita jednorázově během jídla a zapita vodou či jiným nápojem.

## **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Melocox je kontraindikován v následujících případech:

- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- děti a dospívající do 16 let.
- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo hypersenzitivita na látky s podobným účinkem, např. nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová. Meloxicam se nesmí podávat pacientům, u kterých se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID objevilo astma, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka.
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze, které souvisely s předchozí léčbou nesteroidními antirevmatiky
- aktivní nebo recidivující peptický vřed/krvácení (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- závažné poškození jaterních funkcí
- nedialyzované těžké selhání ledvin
- gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení v anamnéze nebo jiné poruchy spojené s krvácením
- těžké srdeční selhání.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Nežádoucí účinky léku lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika uvedená níže).

Doporučená maximální denní dávka nesmí být překročena ani v případě nedostatečného léčebného účinku, ani nesmí být k léčbě přidána další nesteroidní antirevmatika, protože by mohlo dojít ke zvýšení toxicity bez terapeutického přínosu. Meloxikam nemá být podáván současně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

Meloxikam není vhodný pro léčbu pacientů vyžadujících úlevu od akutní bolesti.

Pokud do několika dnů nedojde ke zlepšení, musí být přehodnocena klinická prospěšnost léčby.

Pacienti s anamnézou ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu musí být před zahájením léčby meloxikamem doléčeni. Těmto pacientům je nutné věnovat v průběhu léčby meloxikamem stálou pozornost vzhledem k možné recidivě uvedených onemocnění.

### ***Gastrointestinální účinky***

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly zaznamenány v případě všech NSAID, a to v průběhu jakékoliv fáze léčení, s výskytem varovných symptomů nebo bez jejich výskytu, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforace stoupá společně se zvyšujícími se dávkami NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a v případě starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou. V případě těchto pacientů a také u pacientů léčených současně nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léků zvyšujících gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5) je vhodné zvážit kombinovanou léčbu s protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pak pacienti staršího věku, by měli svému lékaři oznámit všechny neobvyklé abdominální symptomy (především gastrointestinální krvácení) a to zvláště v počátečních stádiích léčby.

Pacientům užívajícím konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, jako jsou například heparin jako kurativní léčba nebo podávaný u starší populace, antikoagulancia jako jsou antagonisté vitamínu K a další nová perorální antikoagulancia, jiná NSAID nebo kyselina acetylsalicylová podávaná ve stanovených dávkách ( $\geq 500$  mg v jednotlivé dávce nebo  $\geq 3$  g v celkové denní dávce), se kombinace s meloxikamem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Jestliže se gastrointestinální krvácení nebo ulcerace objeví u pacientů léčených meloxikamem, je nutno tuto léčbu přerušit.

NSAID by měla být podávána s opatrností u pacientů s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerativní kolitida, Crohnova choroba), protože tyto příznaky mohou být zhoršeny (viz bod 4.8).

### ***Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky***

Pacienty s hypertenzí v anamnéze a/nebo s mírným až středně závažným městnavým srdečním selháním je třeba monitorovat a poučit, protože v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické monitorování krevního tlaku u rizikových pacientů se doporučuje před začátkem léčby, během léčby meloxikamem a zejména při zahájení léčby.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID včetně meloxikamu (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro meloxikam.

Podávání meloxikamu je třeba pečlivě zvážit u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

### ***Kožní reakce***

V souvislosti s léčbou meloxikamem byly hlášeny život ohrožující kožní reakce, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pacienti mají být upozorněni na příznaky a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je během prvních týdnů léčby. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), měla by být léčba meloxikamem přerušena. Nejlepších výsledků při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením podezřelých léčivých přípravků. Časně přerušeno je spojeno s lepší prognózou. Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití meloxikamu, meloxikam nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

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

### ***Parametry jaterních a ledvinových funkcí***

Stejně jako u většiny NSAID bylo popsáno občasné zvýšení hladin sérových aminotransferáz, zvýšení hladin sérového bilirubinu nebo jiných ukazatelů jaterních funkcí a rovněž zvýšení hladin sérového kreatininu a dusíku urey a další odchylky laboratorních parametrů. Ve většině těchto případů se jedná o krátkodobé nebo nepatrné odchylky (abnormality). Při výrazné nebo přetrvávající odchylce je nutno podání meloxikamu přerušit a je třeba provést příslušná opatření.

### ***Funkční renální selhání***

NSAID mohou inhibicí vasodilatačního účinku renálních prostaglandinů vyvolat funkční poruchu ledvin tím, že sníží glomerulární filtraci. Tento nežádoucí účinek je závislý na velikosti dávky. Proto se na počátku léčby, nebo po zvýšení dávky, doporučuje pečlivé sledování diurézy a funkce ledvin u pacientů s následujícími rizikovými faktory:

- starší pacienti
- souběžná léčba přípravky jako jsou ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotensinu-II typu AT1 (sartany), diuretika (viz bod 4.5)
- hypovolémie (pokud se jedná o tuto příčinu)
- kongestivní srdeční selhání
- renální selhání
- nefrotický syndrom
- lupusová nefropatie
- těžká jaterní dysfunkce (krevní albumin <25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥10).

Ve vzácných případech mohou NSAID vyvolat intersticiální nefritidu, glomerulonefritidu, medulární nekrózu ledvin nebo nefrotický syndrom.

Dávka meloxikamu u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin na hemodialýze by neměla být vyšší než 7,5 mg. U pacientů s mírným nebo středním renálním poškozením (např. u pacientů s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není úprava dávky vyžadována.

### ***Retence sodíku, draslíku a vody***

U NSAID se může vyskytnout indukce retence sodíku, draslíku a vody a interference s natriuretickým účinkem diuretik. Navíc může dojít ke snížení antihypertenzního účinku při léčbě antihypertenzivy (viz bod 4.5). Následně pak může dojít ke vzniku edému, srdečního selhání nebo hypertenze nebo k jejich zhoršení u náchylných pacientů. U rizikových pacientů je proto nutné klinické sledování (viz body 4.2 a 4.3).

### ***Hyperkalémie***

Hyperkalémie může být způsobena cukrovkou, nebo souběžnou léčbou způsobující zvýšení kalémie (viz bod 4.5). V těchto případech by mělo být prováděno pravidelné sledování hodnot draslíku.

### ***Současné užití s pemetrexedem***

U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí užívající pemetrexed, je třeba užívání meloxicamu přerušit po dobu 5 dnů před podáním pemetrexedu až po uplynutí 2 dnů po podání pemetrexedu (viz bod 4.5).

### ***Další varování a upozornění***

U starších, slabých nebo oslabených jedinců je tolerance nežádoucích účinků často snížena, a proto je u nich třeba pečlivé sledování. Jako u ostatních NSAID je nutno věnovat zvláštní pozornost starším pacientům, u nichž je vyšší pravděpodobnost výskytu poruch ledvinových, jaterních či srdečních funkcí. U starších pacientů je zvýšená frekvence nežádoucích účinků na NSAID, zejména gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Meloxicam může stejně jako jiná NSAID maskovat symptomy základního infekčního onemocnění.

Užívání meloxicamu může snižovat plodnost u žen, a proto se užívání nedoporučuje u žen, které hodlají otěhotnět. U žen, které mají problém otěhotnět nebo jsou sledovány pro neplodnost, je nutno zvážit přerušování léčby meloxicamem (viz bod 4.6).

Melocox obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Rizika spojená s hyperkalémií**

Některé léčivé přípravky nebo terapeutické skupiny mohou způsobovat hyperkalémii: draselné soli, draslík šetřící diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léky (s nízkou molekulární hmotností nebo nefrakcionované), heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim.

Nástup hyperkalémie může být závislý na souvisejících faktorech.

Toto riziko se zvyšuje při současném užití výše uvedených látek s meloxicamem.

### **Farmakodynamické interakce:**

*Jiná nesteroidní antirevmatika (NSAID) a kyselina acetylsalicylová:* kombinace (viz bod 4.4) s ostatními nesteroidními antiflogistiky, kyselinou acetylsalicylovou podávanou v protizánětlivých dávkách  $\geq 500$  mg v jednotlivé dávce nebo  $\geq 3$  g v celkové denní dávce není doporučena.

*Kortikosteroidy (např. glukokortikoidy):*

Současné užití s kortikosteroidy vyžaduje pozornost a pečlivé sledování pacienta kvůli zvýšenému riziku krvácení nebo gastrointestinální ulcerace.

*Parenterální nebo perorální antikoagulancia:*

Značně zvýšené nebezpečí krvácivosti vzhledem k inhibici funkce destiček a poškození gastroduodenální sliznice. NSAID mohou zesílit účinek antikoagulancií (viz bod 4.4). Současné použití NSAID a antikoagulancií podávaných perorálně nebo parenterálně v geriatrické populaci nebo v kurativních dávkách není doporučeno (viz bod 4.4).

Ve zbývajících případech (např. preventivní dávky) je při použití heparinu nutná pozornost kvůli zvýšenému riziku krvácení. Pokud se této kombinaci nemůžeme vyhnout, je nutné důkladné sledování INR.

*Thrombolytika a antiagregační léčivé přípravky*

Zvýšení rizika krvácení inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice.

*Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):*

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.

*Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté receptoru angiotenzinu-II:*

NSAID mohou snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. U některých pacientů s poškozenou funkcí ledvin (například dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s omezenou funkcí ledvin) může současné podání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu-II a přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, vést k dalšímu poškození funkce ledvin, včetně možnosti akutního selhání ledvin, které je zpravidla reverzibilní. Z tohoto důvodu by tyto kombinace léčivých přípravků měly být podávány s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být odpovídajícím způsobem hydratováni a je třeba věnovat pozornost sledování funkce ledvin, především po zahájení souběžné léčby a periodicky v průběhu celé další léčby (viz také bod 4.4).

*Jiná antihypertenziva (např.  $\beta$ -blokátory):*

Stejně jako v případě posledního zmíněného léku může docházet ke snížení antihypertenzního účinku  $\beta$ -blokátorů (vzhledem k inhibici prostaglandinů s vazodilatačním účinkem).

*Inhibitory kalcineurinu (např. cyklosporin, tacrolimus):*

Nefrotoxicita inhibitorů kalcineurinu, např. cyklosporinu se může NSAID potencovat pomocí prostaglandiny zprostředkovanými účinky v ledvinách. Při kombinované léčbě je třeba sledovat funkce ledvin. Pečlivé sledování renálních funkcí se pak doporučuje zvláště u starších pacientů.

*Deferasirox*

Současné podávání meloxicamu a deferasiroxu může zvýšit riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků. Opatrnosti je třeba při současném použití těchto látek.

Farmakokinetické interakce: vliv meloxicamu na farmakokinetiku jiných léčiv:

*Lithium:*

NSAID zvyšují sérové hladiny lithia (tím, že snižují jeho vylučování ledvinami), takže může dosáhnout toxických hladin. Současná léčba lithiem a NSAID se nedoporučuje (viz bod 4.4.). Pokud je nezbytné tuto kombinaci použít, je nutné koncentrace lithia důkladně sledovat na začátku léčby, při úpravě dávky a při ukončení léčby meloxicamem.

#### *Metotrexát:*

NSAID mohou snižovat tubulární sekreci metotrexátu, čímž dochází ke zvýšení jeho plazmatické hladiny. V případě pacientů léčených vysokými dávkami metotrexátu (dávkou vyšší jak 15 mg / týden) se souběžná léčba přípravky NSAID nedoporučuje (viz bod 4.4).

Nebezpečí interakcí mezi NSAID a metotrexátem by se mělo také zvažovat u pacientů léčených nízkými dávkami metotrexátu, zvláště pak u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Při nezbytnosti této kombinace je nutné sledovat krevní obraz a funkci ledvin. Opatrnost je nezbytná v případě použití NSAID a metotrexátu současně po dobu tří dnů, neboť se plazmatická koncentrace metotrexátu může zvýšit a stát se toxickou.

Farmakokinetika metotrexátu (15 mg/týdně) sice nebyla současným podáním meloxikamu nikterak ovlivněna, avšak je nutné si uvědomit, že hematologická toxicita metotrexátu může zesílit podáním NSAID (viz výše) (viz bod 4.8.).

#### *Pemetrexed*

Při současném užívání meloxikamu a pemetrexedu u pacientů s mírným až středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 45 až 79 ml/min) by mělo být užívání meloxikamu přerušeno od doby 5 dnů před podáním pemetrexedu až po uplynutí 2 dnů po podání pemetrexedu. Je-li nutné užít kombinaci meloxikamu a pemetrexedu, pacienti by měli být pečlivě sledováni, a to zejména z důvodu myelosuprese a gastrointestinálních nežádoucích účinků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 45 ml/min) se současné podávání meloxikamu a pemetrexedu nedoporučuje. U pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min) mohou dávky 15 mg meloxikamu snížit eliminaci pemetrexedu a tím zvýšit výskyt nežádoucích účinků pemetrexedu. Proto je třeba opatrnosti při podávání 15 mg meloxikamu souběžně s pemetrexedem u pacientů s normální funkcí (clearance kreatininu > 80 ml/min).

#### Farmakokinetické interakce: vliv jiných léčiv na farmakokinetiku meloxikamu

##### *Kolestyramin:*

Kolestyramin zrychluje vylučování meloxikamu tím, že narušuje enterohepatální cirkulaci, takže se clearance meloxikamu zvyšuje o 50 % a jeho poločas se snižuje na  $13 \pm 3$  hodiny. Tato interakce je klinicky významná.

#### Farmakokinetické interakce: vliv kombinace meloxikamu a jiných léčiv na farmakokinetiku

##### *Perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid)*

Meloxikam je téměř úplně eliminován jaterním metabolismem, při kterém jsou asi dvě třetiny eliminovány pomocí enzymů cytochromu (CYP) P450 (hlavní cesta zahrnující CYP 2C9 a vedlejší cesta zahrnující CYP 3A4) a jedna třetina jinými mechanismy, jako je oxidace peroxidázou. Při současném podávání meloxikamu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo jsou metabolizovány CYP 2C9 a/nebo CYP 3A4, je třeba vzít v úvahu potenciální farmakokinetické interakce. Při současném podávání s léčivými přípravky, jako jsou perorální antidiabetika (deriváty sulfonylmočoviny, nateglinid), lze očekávat interakce prostřednictvím CYP 2C9, což může vést ke zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv i meloxikamu. Pacienti užívající meloxikam současně s deriváty sulfonylmočoviny nebo nateglinidem mají být pečlivě sledováni z hlediska hypoglykemie.

V případě současného podávání antacid, cimetidinu a digoxinu nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické lékové interakce.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Těhotenství a kojení

### Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může způsobit nepříznivé ovlivnění těhotenství a / nebo nitroděložního vývoje embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko samovolných potratů a riziko vzniku srdečních malformací a gastroschizí po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinu v počátečních stadiích těhotenství. Celkové riziko vzniku kardiovaskulárních malformací se zvyšuje z hodnoty méně jak 1% až na hodnotu přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se úroveň rizika zvyšuje se stoupající dávkou a délkou léčby. Při pokusech na zvířatech bylo prokázáno, že aplikace inhibitoru syntézy prostaglandinu vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc se projevila zvýšená četnost různých malformací, včetně kardiovaskulárních, pokud byl zvířatům podán inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání meloxikamu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství meloxikam podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud meloxikam užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání meloxikamu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání meloxikamu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit

- plod:
  - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
  - renální dysfunkci (viz výše), která se může vyvinout až do renálního selhání s oligohydramniem.
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
  - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je meloxikam během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

### Kojení

Zatímco v případě meloxikamu nejsou k dispozici žádné specifické zkušenosti, jsou NSAID známa jako látky přecházející do mateřského mléka. Meloxikam byl detekován v mléce kojících zvířat (viz bod 5.3). Užívání přípravku u kojících žen proto není doporučeno.

### Fertilita

Užívání meloxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může poškodit plodnost u žen a nedoporučuje se ženám, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají problém otěhotnět nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost, je třeba zvážit přerušení léčby meloxikamem.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné specifické studie zabývající se přímo vlivem na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak na základě farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích účinků je ovlivnění těchto



schopností meloxicamem nepravděpodobné až zanedbatelné. Avšak v případě výskytu poruch vidění, včetně rozmazaného vidění, závratě, ospalosti, vertiga či jiných poruch centrálního nervového systému se doporučuje vyhnout řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### a) Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že použití některých NSAID (zejména při vysokých dávkách a dlouhodobém užívání) může být spojeno s málo zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Ve spojení s léčbou NSAID byl hlášen edém, hypertenze a srdeční selhání.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly gastrointestinální povahy. Mohou se vyskytovat, zejména u starší populace, peptické ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, meléna, hemateméze, ulcerativní stomatitida, zhoršení kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně častěji byla pozorována gastritida.

Závažné kožní nežádoucí účinky: byly hlášeny Stevens-Johnsonův Syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je založena na výskytu hlášených nežádoucích účinků v 27 klinických studiích s délkou léčby nejméně 14 dnů. Informace jsou založeny na studiích zahrnujících 15197 pacientů, kteří byli léčeni denní perorální dávkou 7,5 nebo 15 mg meloxicamu tablet nebo tobolek po dobu do jednoho roku.

Jsou zahrnuty nežádoucí účinky, které vyšly najevo z hlášení po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uspořádány v kategoriích podle četnosti výskytu, a to: velmi časté (>1/10), časté (>1/100 a <1/10), méně časté (>1/1000 a <1/100), vzácné (>1/10 000 a <1/1000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (nelze určit z dostupných údajů)

##### b) Tabulka nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Anemie
	Vzácné	Abnormální krevní obraz (včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek): leukopenie, trombocytopenie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza (viz bod c)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Alergické reakce jiné než anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce
	Není známo	Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Změněná nálada, noční můry
	Není známo	Stav zmatenosti, dezorientace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať, somnolence
Poruchy oka	Vzácné	Poruchy zraku, včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo

	Vzácné	Tinnitus
Srdeční poruchy	Vzácné	Palpitace
		V souvislosti s léčbou NSAID bylo hlášeno srdeční selhání.
Cévní poruchy	Méně časté	Zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.4), zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Astma u jedinců alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiná NSAID
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Gastrointestinální poruchy jako je dyspepsie, nauzea, zvracení, bolest břicha, zácpa, flatulence, průjem
	Méně časté	Okultní nebo makroskopické gastrointestinální krvácení, stomatitida, gastritida, říhání, refluxní choroba jícnu
	Vzácné	Kolitida, gastroduodenální vřed, ezofagitida
	Velmi vzácné	Gastrointestinální perforace
	Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Poruchy funkce jater (např. zvýšené hladiny aminotransferáz nebo bilirubinu)
	Velmi vzácné	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Angioedém, pruritus, vyrážka
	Vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, kopřivka
	Velmi vzácné	Bulózní dermatitida, erythema multiforme
	Není známo	Fotosenzitivní reakce, fixní lékový exantém (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence sodíku a vody, hyperkalemie (viz body 4.4 a 4.5), abnormální test renálních funkcí (zvýšení hladin kreatininu a/nebo močoviny v séru)
	Velmi vzácné	Akutní renální selhání zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Snížená fertilita u ženy, opožděná ovulace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Edém, včetně edému dolních končetin.

*c) Popis vybraných nežádoucích účinků*

Velmi vzácné případy agranulocytózy se vyskytovaly u pacientů léčených meloxicamem a jinými potenciálně myelotoxickými léčivy (viz bod 4.5.).

*d) Nežádoucí účinky, které nebyly až dosud pozorovány ve spojitosti s tímto přípravkem, ale jsou obecně akceptovány jako účinky, které lze přisoudit i ostatním látkám v této skupině*

Organické poškození ledvin, které může vést k akutnímu renálnímu selhání: byly hlášeny případy intersticiální nefritidy, akutní tubulární nekrózy, nefrotického syndromu a papilární nekrózy (viz bod 4.4.).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Příznaky po akutním předávkování NSAID jsou obvykle omezeny na letargii, ospalost, nauzeu, zvracení a bolest epigastria, které jsou při podpůrné léčbě zpravidla reverzibilní. Může se objevit gastrointestinální krvácení. Těžká otrava může vyvolat hypertenzi, akutní renální selhání, poruchy funkce jater, dechový útlum, kóma, křeče, kardiovaskulární kolaps a srdeční zástavu. Anafylaktoidní reakce byly hlášeny při terapeutickém užívání NSAID a mohou se objevit po předávkování. Při předávkování NSAID je nutno pacienty léčit symptomaticky a podpůrně. V klinické studii bylo demonstrováno urychlené odstranění meloxikamu perorálním podáváním 4 g kolestyraminu třikrát denně.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, oxikamy

ATC kód: M01AC06

Meloxikam je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) ze skupiny oxikamů s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi.

Protizánětlivá účinnost meloxikamu byla prokázána na klasických modelech zánětu. Stejně tak jako u ostatních NSAID není přesný mechanismus účinku znám. Avšak existuje minimálně jeden mechanismus účinku společný pro všechny NSAID (včetně meloxikamu): inhibice biosyntézy prostaglandinů, které jsou známy jako mediátory zánětu.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Meloxikam se ze zažívacího traktu vstřebává dobře, což se odráží v jeho vysoké absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání (tobolky), která je okolo 90%. Byla prokázána bioekvivalence tablet, perorální suspenze a tobolek.

Po jednorázovém podání meloxikamu je střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace dosaženo během 2 hodin u suspenze a během 5 - 6 hodin u pevných perorálních forem (tobolky a tablety). U opakovaného podávání je ustáleného stavu dosaženo do 3-5 dnů. Dávkování jednou denně vede k plazmatickým koncentracím léku, které mají relativně nízké výkyvy mezi spodní a horní mezí v intervalu 0,4-1,0 µg/ml u dávek 7,5 mg resp. 0,8-2,0 µg/ml u dávek 15 mg ( $C_{\min}$  a  $C_{\max}$  v ustáleném stavu). Maximální plazmatické koncentrace meloxikamu v ustáleném stavu je dosaženo během pěti až šesti hodin v případě tablet, tobolek či perorální suspenze. Rozsah absorpce meloxikamu po perorálním podání není ovlivněn současným příjmem potravy nebo užitím anorganických antacid.

### Distribuce

Meloxicam se velmi silně váže na plazmatické proteiny, hlavně albumin (99 %). Meloxicam proniká do synoviální tekutiny, kde dosahuje přibližně polovičních koncentrací než v plazmě.

Jeho distribuční objem je nízký, tzn. přibližně 11 l po i.m. nebo i.v. podání a ukazuje interindividuální odchylky v rozmezí 7-20%. Distribuční objem po opakovaném perorálním podání meloxicamu (7,5-15 mg) je asi 16 l s odchylkami v rozmezí 11 až 32%.

### Biotransformace

Meloxicam prochází rozsáhlou biotransformací v játrech. V moči byly stanoveny čtyři různé typy metabolitů meloxicamu. Všechny čtyři metabolity jsou farmako-dynamicky neaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60% dávky), se vytváří oxidací meziproductového metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, který je také v menším rozsahu vylučován (9% dávky). Studie *in vitro* předpokládají, že CYP 2C9 hraje důležitou roli v této metabolické cestě spolu s menším příspěvkem isoenzymu CYP 3A4. Aktivita peroxidázy pacienta je pravděpodobně odpovědná za další dva metabolity, které pokrývají 16% a 4% aplikované dávky.

### Eliminace

Meloxicam se vylučuje hlavně ve formě metabolitů s tím, že množství vyloučené močí a stolicí je stejné. Méně než 5 % denní dávky je vyloučeno v nezměněné formě stolicí, zatímco pouze stopové množství nezměněného léčiva se vyloučí močí.

Eliminační poločas je mezi 13 a 25 hodinami po perorálním, i.m. a i.v. podání. Celková plazmatická clearance je okolo 7-12 ml/min po podání jedné dávky orálně, intravenózně nebo rektálně.

### Linearita/nelinearita

Meloxicam vykazuje lineární farmakokinetiku v dávkách 7,5 mg až 15 mg po perorálním nebo intramuskulárním podání.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s jaterní/renální insuficiencí:*

Ani jaterní insuficience, ani lehká či středně těžká renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxicamu. Pacienti se středně závažnou poruchou ledvin měli významně vyšší celková clearance. Snížená proteinová vazba byla pozorována u pacientů s terminálním selháním ledvin. Při terminálním selhání ledvin může nárůst distribučního objemu vést k vyšším koncentracím volného meloxicamu (viz body 4.2 a 4.3).

#### *Starší pacienti:*

U starších pacientů mužů byly průměrné farmakokinetické parametry srovnatelné s mladšími pacienty muži. Starší pacientky vykazovaly vyšší hodnoty AUC a delší poločas eliminace ve srovnání s mladšími pacienty obou pohlaví. Průměrná plazmatická clearance v ustáleném stavu byla u starších pacientů mírně nižší než u pacientů mladších (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bylo zjištěno, že toxikologický profil meloxicamu je stejný jako u NSAID: gastrointestinální vřed a eroze, papilární nekróza ledvin při vysokých dávkách během chronického podání u dvou živočišných druhů.

Perorální reprodukční studie u potkanů prokázaly snížení ovulace, inhibici nidace a embryotoxické účinky (zvýšená resorpce) při dávkách 1 mg/kg a vyšších, které byly toxické pro matku. Studie toxicity ovlivňující schopnost reprodukce u potkanů a králíků neodhalily teratogenitu až do perorálně podávané dávky 4 mg/kg u potkanů a 80 mg/kg u králíků.

Použité hladiny dávek překračovaly klinickou dávku (7,5-15 mg) 10 až 5násobně při vyjádření v mg/kg (75 kg osoba). Popsány byly fetotoxické účinky na konci gestace, které jsou známy pro všechny inhibitory syntézy prostaglandinů. Meloxicam byl detekován v mléce kojících zvířat. Nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita *in vitro* ani *in vivo*. U potkanů a myší nebylo zjištěno žádné nebezpečí kancerogenity u dávek značně přesahujících dávky klinické.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát citronanu sodného  
Monohydrát laktózy  
Mikrokrytalická celulóza  
Krospovidon  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr  
Velikost balení: 1, 2, 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 likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus  
Dublín 24, D24PPT3  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/507/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 12. 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 7. 2023