

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Melocox 15 mg**  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje:  
meloxicamum 15 mg

Pomocné látky: laktóza 126,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, z jedné strany s půlicí rýhou, nad půlicí rýhou vyraženo B a pod půlicí rýhou vyraženo 19, z druhé strany hladké.

Tabletu lze dělit 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/den (půlka tablety 15 mg). V případě nedostatečného účinku se dávka může zvýšit na 15 mg/den (jedna tableta s obsahem 15 mg).

*Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida:* 15 mg/den (jedna tableta o obsahu 15 mg). (Viz též „Zvláštní skupiny pacientů“).

Podle léčebného účinku lze dávku snížit na 7,5 mg jednou denně (půl tablety s obsahem 15 mg).

**CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA 15 MG SE NESMÍ PŘEKROČIT.**

Celkovou denní dávku je nutno vzít jednorázově během jídla a zapít ji vodou nebo jinou tekutinou.

Vzhledem k tomu, že riziko spojené s užíváním meloxicamu se může zvyšovat v závislosti na podávané dávce a délce terapie, je nutné podávat co nejnižší účinnou

dávku a doba léčby musí být co nejkratší. Potřeba symptomatické léčby u pacientů, kteří odpovídají na terapii, musí být pravidelně přehodnocována, a to obzvláště u pacientů s osteoartrózou.

#### 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 by měli léčbu zahájit 7,5 mg denně (viz bod 4.4).

*Poškození ledvin (viz bod 5.2):*

U dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním by neměla denní dávka překročit 7,5 mg. U pacientů se selháním ledvin mírné až střední závažnosti (tzn. u pacientů s clearance kreatininu vyšší než 25 ml/min) není snížení dávky nutné. (Pacienti s nedialyzovaným těžkým renálním selháním, viz bod 4.3)

*Poškození jater:*

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater není snížení dávky nutné (Pacienti s výrazným postižením funkce jater, viz bod 4.3).

*Děti:*

Melocox 15mg není určen pro použití u dětí do 15 let.

Nežádoucí účinky léku lze minimalizovat podáváním nejnižších účinných dávek po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Melocox 15 mg je kontraindikován v následujících případech:

- třetí trimestr těhotenství a kojení (viz bod 4.6. Těhotenství a kojení).
- přecitlivělost na meloxicam nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku nebo při přecitlivělosti na látky s podobným účinkem, např. nesteroidní antirevmatika (NSA), kyselina acetylsalicylová. Melocox 15mg se nesmí podávat pacientům, u kterých se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSA objevilo astma, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka.
- aktivní gastrointestinální ulcerace nebo v anamnéze recidivující gastrointestinální vřed / krvácení (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- závažné poškození jaterních funkcí
- nedialyzované těžké selhání ledvin
- anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace vztahující se k předchozí terapii NSA, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy spojené s krvácením.
- těžké srdeční selhání.

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

- Meloxicam by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

- 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).
- Starší pacienti: U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků po NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.2).
- Jakékoliv případy výskytu ezofagitidy, gastritidy popř. peptického vředu v anamnéze je nutno ozřejmit, aby se zjistilo, zda jsou u pacienta tato onemocnění před zahájením léčby meloxicamem zcela vyléčena. Pacientům s výše uvedenými onemocněními v anamnéze má být při léčbě meloxicamem věnována stálá pozornost vzhledem k možné recidivě těchto onemocnění.
- Nesteroidní antirevmatika musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8 - nežádoucí účinky).
- Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly zaznamenány v případě všech NSA, 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 NSA, 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 projektivními látkami (například 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. Velkou pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, jako jsou například perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, jako warfarin, inhibitory selektivního zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako například kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).
- Jestliže se gastrointestinální krvácení nebo ulcerace objeví u pacientů léčených meloxicamem, je nutno tuto léčbu přerušit.
- Závažné kožní reakce, některé z nich fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu, byly zaznamenány velmi vzácně ve spojení s používáním NSA (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou

nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Meloxicam musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

- V souvislosti s podáváním NSA, včetně skupiny oxikamů, se mohou vyskytnout závažné život ohrožující reakce z přecitlivělosti (např. anafylaktické reakce). V takových případech je nutné léčení meloxicamem okamžitě přerušit a pacienta je nezbytné dále pečlivě sledovat.
- Ve vzácných případech mohou NSA vyvolat intersticiální nefritidu, glomerulonefritidu, medulární nekrózu ledvin nebo nefrotický syndrom.
- Stejně jako většina NSA může být meloxicam příčinou zvýšení sérových hladin transamináz, zvýšení sérového bilirubinu, jiných ukazatelů jaterních funkcí, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení hladiny dusíku urey v krvi nebo jiných odchylek laboratorních hodnot. Ve většině těchto případů se jedná o krátkodobé nebo nepatrné odchylky (abnormality). Při výrazné nebo přetrvávající odchylce je nutno podání meloxicamu přerušit a je třeba provést příslušná kontrolní vyšetření.
- Indukce retence sodíku, draslíku a vody a dále také interference s natriuretickými účinky diuretik a následné možné zhoršení zdravotního stavu pacienta se srdeční poruchou nebo vysokým krevním tlakem jsou příznaky, které se také mohou projevit v souvislosti s užíváním NSA (viz bod 4.2 a 4.3).
- 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. IM 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, prokázanou 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).
- Funkční poruchy ledvin: NSA 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 angiotensinu-II, sartany, diuretika (viz bod 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

- Hypovolémie (pokud se jedná o tuto příčinu)
  - Městná srdeční porucha
  - Renální selhání
  - Nefrotický syndrom
  - Lupusová nefropatie
  - Těžká jaterní dysfunkce (krevní albumin <25 g/l nebo Child-Pugh skóre  $\geq 10$ ).
- Retence sodíku a vody: Retence sodíku a vody s možností vzniku edému, hypertenze nebo zhoršení hypertenze, zhoršení srdečního selhání. U pacientů s vysokým krevním tlakem a srdečním selháním je nezbytné klinické sledování ihned po zahájení léčby. Může se objevit snížení antihypertenzního efektu (viz bod 4.5).
  - 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.
  - U starších, slabých nebo oslabených pacientů je tolerance nežádoucích účinků často snížena, a proto je u nich třeba pečlivé sledování. Jako u ostatních NSA je nutno věnovat zvláštní pozornost starším pacientům, u nichž je vyšší pravděpodobnost výskytu poruch ledvinových, jaterních či srdečních funkcí.
  - Doporučované maximální denní dávky nelze překračovat ani v případě, že je léčebný účinek nedostatečný. Nelze také podávat další NSA, neboť může dojít ke zvýšení toxicity, aniž by se dosáhlo terapeutického prospěchu. Pokud nedojde do několika dní ke zlepšení stavu, mělo by se přistoupit k přehodnocení klinického přínosu dané léčby.
  - Meloxikam může stejně jako jiná NSA maskovat symptomy základního infekčního onemocnění.
  - Stejně jako v případě jiných známých léků inhibujících syntézu cyklooxygenázy / prostaglandinů může při použití meloxikamu dojít ke zhoršení plodnosti. Proto se použití této látky nedoporučuje u žen, které hodlají otěhotnět. U žen, které mají problém otěhotnět nebo jsou sledovány pro neplodnost, je nutno zvážit přerušování léčby meloxikamem.
  - Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo s glukózo- galaktózovým malabsorpčním syndromem nemají tento přípravek užívat.

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

Farmakodynamické interakce

*Jiná NSA, včetně salicylátů (kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/d):*

Podáním několika NSA současně se může díky synergickému účinku zvýšit nebezpečí gastrointestinálních vředů a krvácení. Současná léčba meloxikamem a jinými NSA se nedoporučuje (viz bod 4.4).

*Perorální antikoagulancia:*

Existuje zvýšené nebezpečí krvácivosti vzhledem k inhibici funkce destiček a poškození gastroduodenální sliznice. Současné podání NSA s perorálními antikoagulancii se nedoporučuje. NSA mohou zesílit účinek antikoagulancií, jako je například warfarin (viz bod 4.4). Pokud se této kombinaci nemůžeme vyhnout, je nutné důkladné sledování INR.

*Thrombolytika, antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):*

Zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice (viz bod 4.4).

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

NSA 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).

*Cyklosporin:*

Nefrotoxicita cyklosporinu se může NSA potencovat pomocí prostaglandiny zprostředkovanými účinky v ledvinách. Při kombinované léčbě se musí sledovat funkce ledvin. Pečlivé sledování renálních funkcí se pak doporučuje zvláště u starších pacientů.

*Kortikosteroidy:*

Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).

*Nitroděložní tělíska:*

Bylo popsáno, že léky skupiny NSA snižují účinnost intrauterinních tělísek. Snížení účinnosti nitroděložních tělísek nesteroidními antirevmatiky bylo popsáno, ale bude potřeba je potvrdit.

Farmakokinetické interakce (vliv meloxikamu na farmakokinetiku jiných léčiv):

*Lithium:*

NSA zvyšují sérové hladiny lithia (tím, že snižují jeho vylučování ledvinami), takže může dosáhnout toxických hladin. Současná léčba lithiem a NSA 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:*

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

Nebezpečí interakcí mezi NSA 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 NSA 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 meloxicamu nikterak ovlivněna, avšak je nutné si uvědomit, že hematologická toxicita metotrexátu může zesílit podáním NSA (viz výše) (viz bod 4.8.).

#### Farmakokinetické interakce (vliv jiných léčiv na farmakokinetiku meloxicamu):

##### *Kolestyramin:*

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

V případě současného použití antacid, cimetidinu a digoxinu nebyly zjištěny žádné klinicky průkazné farmakokinetické interakce vyvolané léčivem.

## **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 stádiích 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. Meloxicam nesmí být podáván v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je meloxicam užíván ženou plánující těhotenství, nebo ženou v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit

- plod následujícím rizikům:
  - kardiopulmonární toxicitě (s předčasným uzavřením ductus arteriosus a pulmonární hypertenzí);
  - renální dysfunkci, která se může vyvinout až do renálního selhání s oligohydroamniem.
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - možnému prodloužení doby krvácení způsobenému antiagregačním účinkem, který se může projevit i při velmi malých dávkách.
  - inhibici děložních kontrakcí, která má za následek zpoždění nebo prodloužení porodu.

Z těchto důvodů je meloxikam kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

### **Laktace**

Zatímco v případě meloxikamu nejsou k dispozici žádné specifické zkušenosti, jsou NSA známa jako látky přecházející do mateřského mléka. Kojící ženy by se proto měly užívání přípravku vyhnout.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny studie zabývající se účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podle farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích účinků je však pravděpodobné, že meloxikam nemá nebo má pouze zanedbatelný vliv na výše uvedené schopnosti. Avšak v případě výskytu poruch vidění nebo ospalosti, závratí či jiných poruch centrálního nervového systému se doporučuje vyhnout řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *a) Obecné informace*

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které mohou být v příčinné souvislosti s podáním meloxikamu. Uváděný výskyt je založen na výskytu zjištěném v klinických studiích, a to bez ohledu na příčinnou souvislost. Informace jsou založeny na klinických studiích zahrnujících 3750 pacientů, kterým byly denně podávány dávky 7,5 nebo 15 mg meloxikamu ve formě tablet nebo tobolek po dobu až 18 měsíců (průměrná délka léčby byla 127 dnů).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které mohou mít příčinnou souvislost s podáváním meloxikamu.

Tyto 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) a velmi vzácné (<1/10 000).

##### *b) Tabulka nežádoucích účinků*

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Anémie

Méně časté: Abnormality krevního obrazu: leukocytopenie, trombocytopenie, agranulocytóza (viz bod c).

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické/anafylaktoidní reakce

#### Psychiatrické poruchy

Vzácné: Výkyvy nálady, nespavost a noční děsy

#### Poruchy centrálního a periferního nervového systému

Časté: Pocit omámení, bolest hlavy

Méně časté: Vertigo, tinnitus, ospalost

Vzácné: Zmatenost

#### Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku, včetně rozmazaného vidění

#### Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace

#### Cévní poruchy

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

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: U některých pacientů alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiná NSA se vyskytovaly astmatické záchvaty.

#### Gastrointestinální poruchy

Časté: Dyspepsie, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, nadýmání, průjem

Méně časté: Gastrointestinální krvácení, peptický vřed, ezofagitida, ulcerózní stomatitida, melena, hematemeza. Exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Vzácné: Gastrointestinální perforace, gastritida, kolitida

Peptický vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších pacientů (viz bod 4.4.).

#### Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Přechnodné změny hodnot jaterních testů (jako zvýšené hodnoty transamináz nebo bilirubinu)

Vzácné: Hepatitida

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Pruritus, exantém

Méně časté: Kopřivka

Vzácné: Angioedém, bulózní reakce jako je erythema multiforme, a fotosenzitivní reakce.

Velmi vzácné: Bulózní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

#### Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Retence vody a sodíku, hyperkalemie (viz bod 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.5)

Vzácné: Renální selhání (viz bod 4.4).

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Edém, včetně edému dolních končetin.

#### Vyšetření

Méně časté: Přechodná porucha testů jaterních funkcí (například zvýšená hladina transamináz nebo bilirubinu)

Méně časté: Porucha laboratorních testů vyšetřujících renální funkce (například zvýšená hladina kreatininu nebo močoviny)

*c) Informace o individuálních závažných a/nebo často se vyskytujících nežádoucích účincích*

Ojedinelé 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 izolované případy intersticiální nefritidy, akutní tubulární nekrózy, nefrotického syndromu a papilární nekrózy (viz bod 4.4).

Edém, hypertenze a srdeční selhání byly hlášeny v souvislosti s léčbou NSA.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že používání některých NSA (zvláště v případě vysokých dávek a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktem myokardu nebo iktem). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro meloxicam.

## **4.9 Předávkování**

Příznaky po akutním předávkování NSA 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 NSA a mohou se objevit po předávkování.

Při předávkování NSA je nutno pacienty léčit symptomaticky a podpůrně. V klinické

studii bylo demonstrováno urychlené odstranění meloxicamu perorálním podáváním 4 g kolestyraminu třikrát denně.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** nesteroidní protizánětlivá a antirevmatická léčiva, oxikamy  
ATC kód: M 01 AC 06

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

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

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Meloxicam se ze zažívacího traktu vstřebává dobře, což se odráží v jeho vysoké absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání (tobolky), která je 89 %. Byla prokázána bioekvivalence tablet, perorální suspenze a tobolek.

Po jednorázovém podání meloxicamu 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 meloxicamu v ustáleném stavu je dosaženo během pěti až šesti hodin v případě tablet, tobolek či perorální suspenze. Nepřerušovaná léčba po dobu delší než jeden rok vede k podobným koncentracím léku, jaké jsou při prvním dosažení ustáleného stavu. Rozsah absorpce meloxicamu po perorálním podání není ovlivněno současným příjmem potravy.

#### 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 a dosahuje v průměru 11 l. Interindividuální odchylky se pohybují kolem 30-40 %.

#### Metabolismus

Meloxicam prochází rozsáhlou biotransformací v játrech. V moči byly stanoveny čtyři různé typy metabolitů meloxicamu. Všechny čtyři metabolity jsou farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60% dávky), se vytváří

oxidací meziproductového metabolitu 5'- hydroxymetylmeloxikamu, 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 přispěním isoenzymu CYP 3A4. Aktivita peroxidázy pacienta je pravděpodobně odpovědná za další dva metabolity, které pokrývají 16% a 4% aplikované dávky.

#### Vylučování

Meloxikam 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. Průměrný eliminační poločas je okolo 20 hodin. Celková plazmatická clearance je průměrně 8 ml/min.

#### Linearita/nelinearita

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Jaterní/renální insuficience:*

Jaterní insuficience ani lehká či středně těžká renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxikamu. Při terminálním selhání ledvin může nárůst distribučního objemu vést k vyšším koncentracím volného meloxikamu, denní dávka 7,5 mg nesmí být překročena (viz bod 4.2).

##### *Starší pacienti:*

Průměrná plazmatická clearance v ustáleném stavu byla u starších pacientů mírně nižší než u pacientů mladších.

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

V předklinických studiích bylo zjištěno, že toxikologický profil meloxikamu je stejný jako u jiných NSA: 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. Nebyla prokázána žádná mutagenní aktivita *in vitro* ani *in vivo*. U potkanů a myši 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, krosповidon, 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

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. Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci**

Žádné zvláštní požadavky

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Galex d.d. (do 31.10.2011)

Tišinska ulica 29g

9000 Murska Sobota

Slovinsko

PharmaSwiss Česká republika, s.r.o. (od 1.11.2011)

Jankovcova 1569/2C

170 00 Praha 7

Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/507/05-C

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

14.12.2005/9.12.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27.7.2011