

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Meloxan 15 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 15 mg meloxicamu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 126,00 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Svetložlté okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane a s označením B na jednej strane deliacej ryhy a 19 na druhej strane deliacej ryhy a hladké na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Krátkodobá, symptomatická liečba exacerbácií osteoartrózy
- Dlhodobá symptomatická liečba reumatoidnej artritídy alebo ankylozujúcej spondylitídy

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Nežiaduce účinky možno minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia nevyhnutného na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4). Potreba symptomatickej liečby u pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, sa musí pravidelne prehodnocovať, obzvlášť u pacientov s osteoartrózou.

*Exacerbácia osteoartrózy:* 7,5 mg/deň (pol tablety Meloxanu 15 mg). V prípade nedostatočného účinku sa dávka môže zvýšiť na 15 mg /deň (jedna tableta Meloxanu 15 mg).

*Reumatoidná artritída a ankylozujúca spondylitída:* 15 mg/deň (jedna tableta Meloxanu 15 mg). (Pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“ nižšie).

V závislosti od odpovede na liečbu sa dávka môže znížiť na 7,5 mg/deň (pol tablety Meloxanu 15 mg).

## **NEPREKRAČUJTE DÁVKU 15 MG/DEŇ.**

### Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti a pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov (pozri časť 5.2):*

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

*Porucha funkcie obličiek (pozri časť 5.2):*

U dialyzovaných pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek dávka nesmie prekročiť 7,5 mg/deň. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou obličiek (napr. pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min) sa nevyžaduje redukcia dávky. (Pre nedialyzovaných pacientov so závažným zlyhaním obličiek pozri časť 4.3).

*Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2):*

Pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nevyžadujú redukciu dávky. (Pre pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene pozri časť 4.3).

*Pediatrická populácia*

Meloxan 15 mg je u detí a dospievajúcich do 16 rokov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Tento liek existuje v iných dávkach, ktoré môžu byť vhodnejšie.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie

Celková denná dávka sa má užiť ako jednorazová dávka s vodou alebo inou tekutinou počas jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Meloxicam je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- deti a dospievajúci do 16 rokov.
- precitlivosť na meloxicam alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. alebo precitlivosť na lieky s podobným účinkom ako napr.: nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), kyselina acetylsalicylová. Meloxan sa nemá podávať pacientom s prejavmi astmy, nosovými polypmi, s angioneurotickým edémom alebo žihľavkou po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID.
- v anamnéze gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe s NSAID,
- aktívny alebo v anamnéze rekurentný peptický vred/krvácanie (dva alebo viac prípadov preukázanej ulcerácie alebo krvácania)
- závažná porucha funkcie pečene.
- nedialyzované závažné zlyhanie obličiek.
- gastrointestinálne krvácanie alebo cerebrovaskulárne krvácanie v anamnéze alebo iné poruchy spojené s krvácaním.
- závažné srdcové zlyhanie.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia potrebného na zvládnutie symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká uvedené nižšie).

Odporúčaná maximálna denná dávka sa nemá prekročiť v prípade nedostatočného terapeutického efektu, nemajú sa ani pridávať ďalšie NSAID, pretože sa môže zvyšovať toxicita a terapeutická výhoda nebola preukázaná. Je potrebné sa vyhnúť použitiu meloxicamu súbežne s NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Meloxicam nie je vhodný na liečbu pacientov, ktorí potrebujú úľavu od akútnej bolesti.

Pri absencii zlepšenia po niekoľkých dňoch má byť prehodnotený prínos liečby.

Je nutné pátrať po anamnéze ezofagitídy, gastritídy a/alebo peptického vredu, aby bola istota, že pred začatím liečby meloxicamom boli tieto stavy vyliečené. Je potrebné pravidelne venovať pozornosť možnému nástupu rekurencie u pacientov liečených meloxicamom a s anamnézou týchto ochorení.

#### *Gastrointestinálne účinky*

GIT krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené u všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi aj bez nich, alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych stavov, alebo bez nej.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s anamnézou vredovej choroby, obzvlášť, ak bola komplikovaná krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U takýchto pacientov treba začať s najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných látok zvyšujúcich gastrointestinálne riziko sa má zväziť súbežné podávanie protektívnej liečby (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä GI krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby.

U pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú napríklad heparín ako kuratívna liečba alebo podávaný starším pacientom, antikoagulanciá ako warfarín, iné nesteroidné protizápalové lieky alebo kyselina acetylsalicylová podávaná v dávkach ( $\geq 500$  mg v jednotlivjej dávke alebo  $\geq 3$  g v celkovej dennej dávke), sa kombinácia s meloxicamom neodporúča (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacienta liečeného meloxicamom objaví GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí ukončiť.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnymi ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

#### *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným zlyhávaním srdca v anamnéze sa vyžaduje vhodné monitorovanie a usmernenie, pretože v súvislosti s terapiou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín. U rizikových pacientov sa odporúča klinické monitorovanie krvného tlaku, zvlášť na začiatku liečby meloxicamom.

Klinické skúšky a epidemiologické údaje poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID vrátane meloxicamu (predovšetkým vo vysokých dávkach a dlhodobo) môže byť spojené s malým

zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda). Nie je dostatok údajov, aby sa takéto riziko vylúčilo pri používaní meloxicamu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyháváním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrálnym ochorením môžu byť liečení meloxicamom po starostlivej úvahe. Podobné starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

#### *Kožné reakcie*

Pri užití meloxicamu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní z hľadiska kožných reakcií. Najvyššie riziko výskytu SJS alebo TEN je v priebehu prvých týždňov liečby. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy SJS alebo TEN (napríklad progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), liečba meloxicamom má byť ukončená. Najlepšie výsledky pri zvládaní SJS a TEN sú založené na včasnej diagnóze a okamžitom ukončení podávania akéhokoľvek podozrivého lieku. Včasné vysadenie je spojené s lepšou prognózou. Ak sa u pacienta pri užívaní meloxicamu rozvinul SJS alebo TEN, meloxicam sa takémuto pacientovi už nikdy nesmie znovu začať podávať.

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 pečňových a renálnych funkcií*

Ako u mnohých iných NSAID boli hlásené príležitostné zvýšenia hladín sérových transamináz, zvýšenia sérového bilirubínu alebo iných hodnôt pečňových funkcií, ako aj zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny, tiež iné laboratórne odchýlky. Vo väčšine prípadov boli tieto hodnoty slabo a prechodne zvýšené nad referenčné rozpätie. Ak sa niektorá z týchto odchýlok preukáže ako významná alebo pretrvávajúca, užívanie meloxicamu sa musí ukončiť a je potrebné vykonať príslušné vyšetrenia.

#### *Zlyhanie renálnych funkcií*

NSAID môžu inhibíciou vazodilatačného účinku renálnych prostaglandínov vyvolať funkčné zlyhanie obličiek tým, že znížia glomerulárnu filtráciu. Tento nežiaduci účinok je závislý od veľkosti dávky. Preto sa na začiatku liečby, alebo po zvýšení dávky, odporúča starostlivé sledovanie diurézy a funkcie obličiek u pacientov s nasledujúcimi rizikovými faktormi:

- starší pacienti
- súbežná liečba liečivami ako sú ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínu II, sartany, diuretiká (pozri časť 4.5.)
- hypovolémia (ak ide o túto príčinu)
- kongestívne srdcové zlyhanie
- renálne zlyhanie
- nefrotický syndróm
- lupusová nefropatia
- závažná porucha funkcie pečene (sérový albumín <25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre ≥10).

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

Dávka meloxicamu u pacientov v konečnom štádiu zlyhania obličiek na hemodialýze nemá byť vyššia ako 7,5 mg. Nie je potrebné zníženie dávky u pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (napr. u pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min).

#### *Retencia sodíka, draslíka a vody*

Podávaním NSAID môže dôjsť k indukcii sodíka, draslíka a retencii vody a interferencii s nátriuretickým účinkom diuretík. Okrem toho sa môže objaviť zníženie antihypertenzného efektu u antihypertenzívnych liekov (pozri časť 4.5). Dôsledkom toho sa môže vyvinúť edém, hypertenzia alebo zhoršenie hypertenzie, zhoršenie srdcového zlyhávania alebo zlyhanie srdca u citlivých pacientov. U rizikových pacientov s vysokým krvným tlakom a srdcovým zlyhaním je nevyhnutné klinické sledovanie ihneď po začatí liečby (pozri časti 4.2 a 4.3).

#### *Hyperkaliémia*

Hyperkaliémiu môže podporovať diabetes alebo súbežná liečba, o ktorej je známe, že zvyšuje kaliémiu (pozri časť 4.5). V takých prípadoch sa má pravidelne monitorovať hladina draslíka.

#### *Kombinácia s pemetrexedom*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek užívajúcich pemetrexed je potrebné prerušiť podávanie meloxicamu najmenej 5 dní pred, v deň jeho podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu (pozri časť 4.5).

#### *Ďalšie upozornenia a opatrenia*

U starších, slabých alebo oslabených pacientov môže byť pozorovaná nižšia tolerancia nežiaducich účinkov, preto vyžadujú starostlivé monitorovanie. Ako u iných NSAID sa musí opatrne postupovať pri liečbe starších pacientov, u ktorých sú renálne, hepatálne a srdcové funkcie oslabené. U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

#### *Infekčné ochorenia*

Meloxicam, rovnako ako akékoľvek iné NSAID, môže prekryvať príznaky základného infekčného ochorenia.

#### *Fertilita*

Použitie meloxicamu, rovnako ako iných liekov, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy / prostaglandínov, môže znížiť plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré sa snažia otehotniť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré sú vyšetrované pre neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie liečby meloxicamom (pozri časť 4.6).

#### *Pomocné látky*

Meloxan 15 mg 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 uskutočnili len u dospelých.

#### Riziká súvisiace s hyperkaliémiou

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

Nástup hyperkaliémie môže závisieť od toho, či existujú pridružené faktory.

Toto riziko sa zvyšuje, ak sú vyššie uvedené lieky podávané súbežne s meloxicamom.

### Farmakodynamické interakcie

#### *Iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a kyselina acetylsalicylová*

Kombinácia (pozri časť 4.4) s inými nesteroidnými protizápalovými liekmi, kyselinou acetylsalicylovou podávanou v dávkach ( $\geq 500$  mg ako jednorazová dávka alebo  $\geq 3$  g ako celková denná dávka) sa neodporúča.

#### *Kortikosteroidy (napr. glukokortikoidy)*

Súbežné užívanie s kortikoidmi vyžaduje opatrnosť kvôli zvýšenému riziku krvácania alebo gastrointestinálnej ulcerácii.

#### *Antikoagulanciá alebo heparín*

Výrazne zvýšené riziko krvácania prostredníctvom inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice. NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií ako je warfarín (pozri časť 4.4). Súbežná liečba NSAID a antikoagulanciami alebo heparínom podávané v geriatrickej alebo v liečebných dávkach sa neodporúča (pozri časť 4.4). V ostatných prípadoch (napríklad preventívne dávky) je pri použití heparínu nutná opatrnosť vzhľadom na zvýšené riziko krvácania. Ak sa ukáže ako nemožné vyhnúť sa takejto kombinácii, je nutné starostlivé monitorovanie INR.

#### *Trombolytiká a antikoagulanciá*

Zvyšujú riziko krvácania inhibíciou funkcie trombocytov a poškodením gastroduodenálnej sliznice.

#### *Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)*

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.

#### *Diuretiká, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II receptora*

NSAID môžu znižovať účinok diuretik a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov s poškodenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s obmedzenou funkciou obličiek) môže súbežné podanie ACE inhibítora alebo antagonistov angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu poškodeniu funkcie obličiek, vrátane možnosti akútneho zlyhania obličiek, ktoré je spravidla reverzibilné. Z tohto dôvodu sa tieto kombinácie liečiv majú podávať s opatrnosťou, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné venovať pozornosť sledovaniu funkcie obličiek, predovšetkým po začatí súbežnej liečby a periodicky v priebehu celej ďalšej liečby (pozri tiež časť 4.4).

#### *Ostatné antihypertenzíva (napr. betablokátory)*

Môže nastať zníženie antihypertenzného účinku betablokátorov (v dôsledku inhibície prostaglandínov s vazodilatačným účinkom).

#### *Inhibítory kalcineurínu (napr. cyklosporín, takrolimus)*

NSAID môžu zvyšovať nefrotoxicitu inhibítorov kalcineurínu, napr. cyklosporínu, cez účinky sprostredkované obličkovými prostaglandínmi. Pri kombinovanej liečbe sa musí sledovať funkcia obličiek. Starostlivé sledovanie funkcie obličiek sa potom odporúča najmä u starších pacientov.

#### *Deferasirox*

Súbežné podávanie meloxicamu s deferasiroxom môže zvýšiť riziko vzniku gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Pri kombinovaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.

### Farmakokinetické interakcie (účinky meloxicamu na farmakokinetiku iných liekov)

#### *Lítium*

Lieky typu NSAID zvyšujú plazmatické hladiny lítia (znížením renálnej exkrécie lítia), ktoré môžu dosiahnuť toxické hodnoty. Súbežné podávanie lítia a NSAID sa neodporúča (pozri časť 4.4.). Ak je

táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa monitorovanie plazmatických hladín lítia pri začatí liečby, zmene dávkovania a vysadení liečby meloxicamom.

#### *Metotrexát*

NSAID môžu obmedziť tubulárnu sekréciu metotrexátu, čím zvyšujú jeho plazmatické koncentrácie. Z tohto dôvodu sa súbežné podávanie vysokých dávok metotrexátu (viac ako 15 mg/týždeň) a NSAID neodporúča (pozri časť 4.4).

Riziko interakcie medzi NSAID a metotrexátom sa má brať do úvahy aj u pacientov užívajúcich nízke dávky metotrexátu, hlavne u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa monitorovanie krvného obrazu a renálnych funkcií. Z dôvodu zvýšenia plazmatickej hladiny metotrexátu a možnej zvýšenej toxicity by sa mala venovať zvýšená pozornosť, ak pacient užíva kombináciu NSAID a metotrexátu počas 3 dní.

Aj keď farmakokinetika metotrexátu (15 mg/týždeň) nie je relevantne ovplyvnená súbežným podávaním meloxicamu, malo by sa vziať do úvahy, že hematologická toxicita metotrexátu sa môže zvýšiť (pozri časť 4.8).

#### *Pemetrexed*

Pre súbežné užívanie meloxicamu s pemetrexedom u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 45 až 79 ml/min) má byť podanie meloxicamu pozastavené počas 5 dní pred podaním, v deň podania a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu. Ak je kombinácia meloxicamu s pemetrexedom nevyhnutná, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, najmä z hľadiska myelosupresie a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 45 ml/min) sa súbežné podanie meloxicamu s pemetrexedom neodporúča.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 80 ml/min) môžu dávky 15 mg meloxicamu znížiť elimináciu pemetrexedu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov pemetrexedu. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri podávaní 15 mg meloxicamu súbežne s pemetrexedom u pacientov s normálnou funkciou (klírens kreatinínu > 80 ml / min).

#### Farmakokinetické interakcie (účinky iných liekov na farmakokinetiku meloxicamu)

##### *Kolestyramín*

Kolestyramín urýchľuje vylučovanie meloxicamu prerušením enterohepatálnej cirkulácie, takže sa klírens meloxicamu zvýši o 50 % a počas vylučovania zníži na  $13 \pm 3$  hodiny. Táto interakcia je klinicky významná.

Súbežné užívanie antacid, cimetidínu a digoxínu nevedie ku klinicky relevantným farmakokinetickým liekovým interakciám s meloxicamom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Fertilita

Použitie meloxicamu, rovnako ako iných liekov, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínov, môže znížiť fertilitu žien a neodporúča sa ženám, ktoré sa snažia otehotniť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia pre neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie liečby meloxicamom

### Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Riziko sa

zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov ukázalo zvýšenie pre- a postimplantačných strát a embryo-fetálnu letalitu. Navyše u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov bola popísaná zvýšená incidencia rôznych 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 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 gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod :

- kardiovaskulárnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a plod na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice rezultujúcich do oneskoreného alebo predĺženého pôrodu.

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

#### Dojčenie

Zatiaľ čo neexistujú žiadne konkrétne skúsenosti pre meloxicam, je známe, že NSAID prechádzajú do materského mlieka. Užívanie sa preto dojčiacim ženám neodporúča.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí sa žiadne špecifické štúdie o účinku lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, na základe farmakodynamického profilu a hlásených nežiaducich účinkov, meloxicam pravdepodobne nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na tieto schopnosti. Ak sa však objavia poruchy videnia vrátane rozmazaného videnie, závrat, ospalosť, vertigo alebo iné poruchy centrálného nervového systému, je vhodné vyhnúť sa vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### *a) Súhrn bezpečnostného profilu*

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť dlhodobé vysoké dávkovanie) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnej trombotickej príhody (napr. infarkt myokardu, mozgová príhoda)(pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbu NSAID bol hlásený edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálne. Vyskytnúť sa môže, predovšetkým u starších pacientov, žalúdočný vred, perforácia alebo GI krvácanie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.4). Pri liečbe NSAID boli ďalej popísané nevoľnosť, vracanie, hnačky, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída.



Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions - SCARs):  
Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.4).

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených nižšie je založená na výskyte hlásených nežiaducich účinkov v 27 klinických štúdiách s dĺžkou liečby najmenej 14 dní. Informácie sú založené na štúdiách zahŕňajúcich 15 197 pacientov, ktorí boli liečení dennou perorálnou dávkou 7,5 alebo 15 mg meloxicamu v tabletkách alebo kapsulách počas jedného roka. Sú zahrnuté aj nežiaduce účinky, ktoré vyšli najavo z hlásení po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencií s použitím nasledovnej konvencie:  
Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedajú sa stanoviť z dostupných údajov).

#### *b) Zoznam nežiaducich účinkov*

##### Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Zriedkavé: poruchy krvného obrazu: (vrátane rozdielného počtu bielych krviniek) leukopénia; trombocytopénia.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady agranulocytózy (pozri časť c).

##### Poruchy imunitného systému

Menej časté: alergické reakcie iné ako anafylaktické/anafylaktoidné

Neznáme: anafylaktický šok, anafylaktické reakcie, anafylaktoidné reakcie

##### Psychické poruchy

Zriedkavé: zmeny nálady, nočné mory

Neznáme: stavy zmätenosti, dezorientácia

##### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: závrat, somnolencia

##### Poruchy oka

Zriedkavé: poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia, zápal spojoviek

##### Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Zriedkavé: tinnitus

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie

V súvislosti s liečbou NSAID bolo zaznamenané srdcové zlyhanie.

##### Poruchy ciev

Menej časté: zvýšenie krvného tlaku (pozri časť 4.4), sčervenanie

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: astma u niektorých pacientov alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: gastrointestinálne poruchy, ako dyspepsia, nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, zápcha, nadúvanie, hnačka

Menej časté: okultné alebo makroskopické gastrointestinálne krvácanie, stomatitída, gastritída, zápcha, nadúvanie, grganie.

Zriedkavé: kolitída, žalúdočný vred, ezofagitída

Veľmi zriedkavé: gastrointestinálna perforácia

Neznáme: pankreatitída

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

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: poruchy funkcie pečene (napr. zvýšené hodnoty transamináz alebo bilirubínu)

Veľmi zriedkavé: hepatitída

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: angioedém, pruritus, vyrážka

Zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, žihľavka

Veľmi zriedkavé: bulózna dermatitída, multiformný erytém

Neznáme: fotosenzitívna reakcia, fixná lieková erupcia (pozri časť 4.4)

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: retencia sodíka a vody, hyperkaliémia (pozri časti 4.4 a 4.5), abnormálne hodnoty testov renálnych funkcií (zvýšenie sérového kreatinínu a /alebo močoviny)

Veľmi zriedkavé: akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4)

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: edém, vrátane edému dolných končatín

V súvislosti s liečbou NSAID bolo zaznamenané srdcové zlyhanie.

#### *c) Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady agranulocytózy u pacientov liečených meloxicamom a inými potenciálne myelotoxickými liekmi (pozri časť 4.5).

*d) Nežiaduce účinky, ktoré doteraz neboli pozorované v súvislosti s týmto liečivom, ale ktoré sú všeobecne prisudzované aj iným látkam v tejto skupine*

Organické poškodenie obličiek pravdepodobne majúce za následok akútne zlyhanie obličiek: boli hlásené ojedinelé prípady intersticiálnej nefritídy, akútna tubulárna nekróza, nefrotický syndróm, papilárna nekróza (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky akútneho predávkovania NSAID sú zvyčajne letargia, ospalosť, nauzea, vracanie a bolesť v epigastriu. Tieto príznaky sú po podpornej liečbe vo všeobecnosti reverzibilné. Môže sa objaviť gastrointestinálne krvácanie. Závažná otrava môže viesť k hypertenzii, akútnemu renálnemu zlyhaniu, hepatálnej dysfunkcii, zhoršeniu dýchania, kóme, kŕčom, kardiovaskulárnemu kolapsu a zastaveniu

srdca. V súvislosti s užívaním NSAID boli hlásené anafylaktické reakcie, ktoré sa môžu prejaviť po predávkovaní.

Po predávkovaní NSAID majú byť pacienti liečení symptomaticky a má im byť poskytnutá podporná liečba.

V klinických štúdiách bolo preukázané zvýšené vylučovanie meloxicamu kolestyramínom v perorálnej dávke 4 g 3-krát denne.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Meloxicam je nesteroidové protizápalové liečivo (NSAID) zo skupiny oxikamov s protizápalovým, analgetickým a antipyretickým účinkom. Protizápalový účinok meloxicamu bol potvrdený na klasických modeloch zápalu. Tak ako u ostatných NSAID, detailný mechanizmus účinku nie je známy. Avšak, jeden z mechanizmov účinku je spoločný pre všetky NSAID (vrátane meloxicamu): inhibícia biosyntézy prostaglandínov, známeho mediátora zápalu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Meloxicam sa z gastrointestinálneho traktu dobre absorbuje, čo vyjadruje vysoká absolútna biologická dostupnosť okolo 90 % po perorálnom podaní (kapsula). Bolo preukázané, že tablety, perorálna suspenzia a kapsuly sú bioekvivalentné.

Po podaní jednorazovej dávky meloxicamu sa priemerné maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 2 hodín pre suspenziu a v priebehu 5-6 hodín pre pevné perorálne liekové formy (kapsuly a tablety).

Pri opakovaných dávkach sa podmienky ustáleného stavu dosiahli v priebehu 3 až 5 dní. Podávanie dennej dávky vedie k stredným plazmatickým koncentráciám s relatívne malým kolísaním medzi maximálnou a minimálnou koncentraciou 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 zodpovedajúcom rovnovážnom stave). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie meloxicamu v ustálenom stave sa pre tablety, kapsuly a perorálnu suspenziu dosiahnu v priebehu 5 až 6 hodín. Súbežne podanie jedla alebo užitie anorganických antacid neovplyvňuje rozsah absorpcie meloxicamu po perorálnom podaní.

#### Distribúcia

Meloxicam sa veľmi silne viaže na bielkoviny plazmy, najmä albumín (99 %). Meloxicam dobre preniká do synoviálnej tekutiny, kde dosahuje koncentrácie zodpovedajúce približne polovičnej koncentrácii v plazme.

Distribučný objem je nízky, približne 11 l po intramuskulárnom (i.m.) alebo intravenóznom (i.v.) podaní a vykazuje interindividuálne rozdiely v rozsahu 7 - 20%. Distribučný objem po podaní opakovaných perorálnych dávok meloxicamu (7,5 až 15 mg) je asi 16 l s variačnými koeficientami v rozmedzí od 11 do 32%.

#### Biotransformácia

Meloxicam podlieha v pečeni rozsiahlej biotransformácii. V moči sa identifikovali štyri rôzne metabolity meloxicamu. Všetky sú farmakodynamicky neaktívne. Hlavný metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky), vzniká oxidáciou prechodného metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, ktorý sa vylučuje aj v menšej miere (9 % dávky). Na základe *in vitro* štúdií sa predpokladá, že v tomto metabolickom mechanizme hrá dôležitú úlohu izoenzym CYP 2C9

a v menšej miere aj CYP 3A4. Aktivita peroxidázy u pacienta je pravdepodobne zodpovedná za ďalšie dva metabolity, z ktorých jeden predstavuje 16 % a druhý 4 % z podanej dávky.

#### Eliminácia

Meloxicam sa vylučuje predovšetkým vo forme metabolitov rovnakým podielom močom a stolicou. Menej ako 5 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme stolicou a len zvyšky nezmenenej látky sú vylučované močom.

Priemerný eliminačný polčas sa po perorálnom, i.m. a i.v. podaní pohybuje medzi 13 a 25 hodinami. Celkový plazmatický klírens je asi 7-12 ml/min po jednotlivých dávkach podanej perorálne, intravenózne alebo rektálne.

#### Linearita/nelinearita

Meloxicam po perorálnom alebo intramuskulárnom podaní vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozsahu terapeutických dávok 7,5-15 mg.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s hepatálnou/renálnou insuficienciou*

Ani hepatálna, ani mierna až stredne závažná renálna insuficiencia nemá vplyv na farmakokinetiku meloxicamu. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek mali významne vyšší celkový liekový klírens. U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek je pozorovaná znížená väzba na bielkoviny. Pri terminálnom zlyhaní obličiek môže mať zvýšenie distribučného objemu za následok vyššie koncentrácie voľného meloxicamu a nesmie sa prekročiť denná dávka 7,5 mg (pozri časť 4.2).

##### *Starší pacienti*

Starší muži vykazovali podobné priemerné farmakokinetické parametre v porovnaní s mladými mužmi. Staršie pacientky vykazovali vyššie hodnoty AUC a dlhšie eliminačné polčasy v porovnaní s mladými jedincami oboch pohlaví. Priemerná hodnota plazmatického klírnsu v rovnovážnom stave u starších pacientov bola mierne nižšia ako bola zaznamenaná u mladších jedincov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti.**

Predklinické štúdie ukázali, že toxikologický profil meloxicamu je zhodný s toxikologickým profilom liekov NSAID: gastrointestinálne vedy a erózie a renálna papilárna nekróza sa zistili u dvoch druhov zvierat po chronickom podávaní.

Perorálne reprodukčné štúdie na potkanoch preukázali zníženie ovulácie, inhibíciu implantácie a embryotoxické účinky (zvýšenie resorpcie) pri dávkach toxických pre matky v množstve 1 mg/kg a vyšších. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali teratogenitu pri dávkach až do 4 mg/kg u potkanov a 80 mg/kg u králikov.

Úrovne dávok, pri ktorých sa zmeny pozorovali, prekračovali klinické dávky (7,5-15 mg) 5-násobne až 10-násobne pri vyjadrení dávky v mg/kg telesnej hmotnosti (osoba s hmotnosťou 75 kg). Zistili sa fetotoxické účinky na konci gravidity, ktoré vykazujú všetky inhibítory syntézy prostaglandínov. Nezistili sa žiadne mutagénne účinky v štúdiách *in vitro* ani *in vivo*. Žiadne karcinogénne riziko sa nezistilo ani u potkanov ani u myši pri dávkach podstatne vyšších ako klinicky používané dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

citrónan sodný  
monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón  
koloidný bezvodý 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**

PVC/PVDC/ Al blister.

Veľkosť balenia: 20, 30 alebo 60 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0093/04-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. apríl 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júl 2009

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

11/2023