

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oramellox 15 mg tablety dispergovatelné v ústech

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meloxicamum 15 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

E 421: mannitol 252,6 mg,

E 420: sorbitol 40 mg,

E 951: aspartam 8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Kulaté světle žluté ploché tablety s půlicí rýhou (400 mg/tbl, průměr 12 mm) s vyraženým AX5 na jedné straně, tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá symptomatická léčba exacerbace osteoartrózy.

Dlouhodobá symptomatická léčba revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy.

Přípravek Oramellox je určen k podávání dospělým a dospívajícím od 16 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dospělí a dospívající od 16 let:

Perorální podání

- Exacerbace osteoartrózy: 7,5 mg denně (půl tablety 15 mg), pokud se účinek nedostaví, lze dávku zvýšit na 15 mg za den (1 tableta 15 mg).
- Revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida: 15 mg za den (1 tableta 15 mg).

(Viz též "Zvláštní skupiny pacientů").

V závislosti na terapeutickém efektu lze dávku snížit na 7,5 mg za den (půl tablety 15 mg).

Výskyt nežádoucích účinků lze snížit užitím nejnižší terapeuticky účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4). Potřeba terapie a odpověď pacienta na terapii musí být pravidelně vyhodnocovány, zvláště u pacientů s osteoartrózou.

**NEPŘEKRAČUJTE DENNÍ DÁVKU 15 mg.**

### Způsob podání

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Tableta přípravku Oramellox se vloží do úst na jazyk a nechá se pozvolna rozpustit během 5 minut (tableta by se neměla kousat a polykat nerozpuštěná), rozpuštěná tableta se polkne a zapije 240 ml vody.

U pacientů trpících suchostí v ústech lze nejprve sliznici zvlhčit vodou.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

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

U starších pacientů je doporučená dávka při dlouhodobé léčbě revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy 7,5 mg denně (půl tablety 15 mg).

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků je třeba zahájit léčbu denní dávkou 7,5 mg (viz bod 4.4).

*Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2):*

U dialyzovaných pacientů s těžkým selháním ledvin by neměla denní dávka překročit 7,5 mg (půl tablety 15 mg).

U pacientů s mírným až středně závažným selháním ledvin (tj. u pacientů s clearance kreatininu přesahující 25 ml/min) není třeba dávku snižovat (v případě pacientů s těžkým selháním ledvin, kteří nejsou na dialýze – viz bod 4.3).

*Porucha funkce jater (viz bod 5.2):*

U pacientů s mírným až středně závažným jaterním selháním není nutno dávku snižovat (v případě pacientů s těžkým selháním jaterních funkcí – viz bod 4.3).

*Děti a dospívající:*

Přípravek Oramellox není určen pro podávání dětem a dospívajícím mladším 16 let (viz bod 4.3).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek je kontraindikován v následujících případech:

- třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“),
- děti a dospívající mladší 16 let,
- hypersenzitivita na látky s obdobným účinkem, např. NSAID, aspirin. Meloxicam by neměl být podáván pacientům, u nichž se po podání NSAID nebo aspirinu projeví symptomy astmatu, nosní polypy, angioneurotický edém nebo kopřivka,
- gastrointestinální krvácení nebo perforace v anamnéze v důsledku předchozí léčby NSAID,
- aktivní nebo recidivující peptický vřed/krvácení v anamnéze (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení),
- aktivní intestinální zánětlivé onemocnění (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida),
- těžká porucha funkce jater,
- nedialyzované těžké selhání ledvin,
- gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy spojené s krvácením,
- těžké srdeční selhání,
- meloxicam je kontraindikován při léčbě perioperativní bolesti po chirurgickém zásahu – koronární bypass.

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

Výskyt nežádoucích účinků lze snížit užitím nejnižší terapeuticky účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4 a GI a kardiovaskulární rizika uvedená níže).

Doporučená maximální denní dávka by neměla 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. Přípravek Oramellox by neměl být podáván současně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

Přípravek Oramellox není vhodný pro léčbu 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 meloxicamem doléčeni. Těmto pacientům je nutné věnovat v průběhu léčby meloxicamem stálou pozornost vzhledem k možné recidivě uvedených onemocnění.

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolýzy je fenylalanin. Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

### **Gastrointestinální účinky**

Krvácení do gastrointestinálního traktu, ulcerace nebo perforace, které mohou být smrtelné, byly hlášeny při podávání všech NSAID. Vyskytovaly se kdykoli v průběhu léčby, a to jak doprovázené varovnými příznaky, tak bez předchozího varování nebo anamnézy závažných příhod v oblasti gastrointestinálního traktu.

Riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, ulcerace nebo perforace je vyšší se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. U těchto pacientů by měla být léčba zahájena nejnižší možnou dávkou. Dále je vhodné u těchto pacientů a u pacientů léčených nízkými dávkami aspirinu nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5) zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jde o starší pacienty, musí být poučeni, aby hlásili jakékoli nezvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to hlavně na počátku léčby.

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžně léky, které by mohly zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako je heparin podávaný jako léčebný prostředek nebo užitý v geriatrii, antikoagulantia jako je warfarin, nebo jiné nesteroidní protizánětlivé přípravky včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v protizánětlivých dávkách ( $\geq 1$  g jako jednotlivá dávka nebo  $\geq 3$  g jako celková denní dávka) (viz bod 4.5).

Pokud u pacientů, kteří užívají přípravek Oramellox, dojde ke gastrointestinálnímu krvácení nebo ulceraci, musí být lék vysazen.

### **Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky**

Pacienti 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 byla zaznamenána retence tekutin a edémy.

Pacienti s rizikem hypertenze je třeba klinicky monitorovat a to zejména na počátku léčby přípravkem Oramellox.

Údaje z klinických a epidemiologických studií poukazují na to, že použití některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojené s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda). Nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by vyloučily toto riziko při léčbě meloxicamem.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním by měli být léčeni přípravkem Oramelox jen po pečlivém zvážení. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření).

### **Kožní reakce**

V souvislosti s léčbou NSAID byl velmi vzácně zaznamenán výskyt závažných kožních reakcí včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8), přičemž některé byly fatální. Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na začátku léčby; výskyt reakcí byl ve většině případů zaznamenán v rámci prvního měsíce léčby. Léčba meloxicamem se musí přerušit při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakéhokoli jiného příznaku hypersenzitivity.

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

Jako u většiny NSAID bylo popsáno občasné zvýšení hladin sérových transamináz, zvýšení bilirubinu v séru nebo jiných parametrů funkce jater a rovněž zvýšení kreatininu v séru a N-močoviny v krvi a další odchylky laboratorních parametrů. Převážná většina těchto odchylek byla přechodného a mírného rázu. Pokud by jakákoli z těchto odchylek byla závažného nebo trvalého charakteru, je nutné ukončit podávání meloxicamu a provést příslušná opatření.

### **Funkční renální selhání**

NSAID mohou prostřednictvím inhibice vasodilatačního účinku renálních prostaglandinů vyvolat funkční renální selhání v důsledku redukce glomerulární filtrace. Tento účinek je závislý na dávce. Na začátku léčby nebo po zvýšení dávky se doporučuje pečlivě sledovat diurézu a funkci ledvin u pacientů s následujícími rizikovými faktory:

- starší pacienti,
- současná léčba léky jako jsou ACE inhibitory, antagonisté angiotenzinu II, sartany, diuretika (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce),
- hypovolémie (z jakékoli příčiny),
- městnavé srdeční selhání,
- renální selhání,
- nefrotický syndrom,
- lupusová nefropatie,
- závažná porucha funkce jater (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre 10).

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

U pacientů v koncovém stadiu renálního selhání na hemodialýze by neměla dávka meloxicamu přesáhnout 7,5 mg (půl tablety 15 mg). U pacientů se středním nebo mírným poškozením renálních funkcí není třeba dávku upravovat (tj. u pacientů s kreatininovou clearance vyšší než 25 ml/min).

### **Sodík, draslík a retence vody**

V souvislosti s užíváním NSAID se může vyskytnout indukce sodíku, draslíku, retence vody a interference s natriuretickým efektem diuretik. Může být také snížen účinek antihypertenzních léčiv (viz 4.5). Následně se mohou u náchylných pacientů objevit či zhoršit otoky, srdeční selhání nebo hypertenze. Proto je nezbytné klinické monitorování rizikových pacientů (viz body 4.2 a 4.3).

### **Hyperkalémie**

Rozvoj hyperkalémie může nastat v důsledku diabetu nebo současné léčby, která zvyšuje kalémii (viz bod 4.5). V takových případech je nutné sledovat hladiny draslíku.

Starší, subtilní a oslabení pacienti obvykle hůře tolerují nežádoucí účinky, a proto je třeba je pečlivě monitorovat. Jako u jiných NSAID je nutná mimořádná opatrnost u starších pacientů, kteří mají často zhoršenou funkci ledvin, jater a srdce. U starších pacientů užívajících NSAID je zvýšená četnost nežádoucích reakcí, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Přípravek Oramellox stejně jako jiné NSAID, může maskovat příznaky stávajícího infekčního onemocnění.

Užívání meloxikamu stejně jako jiného inhibitoru cyklooxygenázy/syntézy prostaglandinů může snižovat plodnost, a proto se nedoporučuje u žen, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo které jsou vyšetřovány pro zjištění příčiny neplodnosti, je potřebné zvážit ukončení léčby meloxikamem.

Přípravek Oramellox obsahuje zdroj fenylalaninu aspartam (E951) a může být škodlivý pro osoby trpící fenylketonurií.

Přípravek Oramellox obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí fruktózy, by neměli tento lék užívat.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Meloxikam je metabolizován v játrech, zejména přes CYP 2C9 a CYP 3A4. Je nutno tedy zvážit možné farmakokinetické interakce mezi meloxikamem a léky inhibujícími nebo metabolizovanými CYP 2C9 a CYP 3A4.

##### Farmakodynamické interakce:

*Jiná NSAID a kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/den:*

Současná léčba (viz bod 4.4) s jinými NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivé dávce ( $\geq 1$  g jako jednotlivá dávka nebo  $\geq 3$  g jako celková denní dávka) se nedoporučuje.

*Kortikosteroidy (např. glukokortikoidy):*

Opatrnosti je třeba při současném podávání kortikosteroidů, neboť se zvyšuje riziko krvácení a gastrointestinálních ulcerací.

*Antikoagulancia nebo heparin podávaný v geriatricii nebo v léčebných dávkách:*

Významně zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice. NSAID mohou zesilovat účinky antikoagulancií, jako např. warfarinu (viz bod 4.4). Současné podání NSAID a antikoagulancií nebo heparinu v geriatricii nebo v léčebných dávkách se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokud je nutno heparin použít, je třeba věnovat pozornost zvýšenému riziku krácení.

Pokud není možné se kombinací léčiv vyhnout, je nutné pečlivé sledování INR.

*Trombolytika a protideštičkové léčivé přípravky:*

Zvýšené riziko krvácení je dáno inhibicí funkce krevních destiček a poškozením gastroduodenální sliznice.

*Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):*

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

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

NSAID mohou snižovat účinek diuretik a dalších antihypertenziv. U některých pacientů s porušenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní nebo starší pacienti s porušenou funkcí ledvin) může současné

podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru angiotenzinu II a inhibitorů cyklooxygenázy vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního renálního selhání, které je obvykle reverzibilní. Tato kombinace tudíž vyžaduje opatrnost, a to zvláště u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a po zahájení souběžné léčby by mělo být zvaženo sledování funkce ledvin, které by mělo být dále prováděno v pravidelných intervalech (viz také bod 4.4).

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

Stejně jako v případech výše uvedených léčiv může docházet ke snížení antihypertenzního účinku  $\beta$ -blokátorů (díky inhibici prostaglandinů s vazodilatačním účinkem).

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

NSAID mohou zvyšovat nefrotoxicitu inhibitorů kalcineurinu díky prostaglandinem zprostředkovaným účinkům v ledvinách. Při kombinované léčbě by se měla sledovat funkce ledvin. Pečlivé sledování renálních funkcí se pak doporučuje zvláště u starších pacientů.

*Nitroděložní tělíška:*

Bylo hlášeno, že NSAID snižují účinnost nitroděložních tělísek.

Toto snížení účinnosti je však třeba dále potvrdit.

Farmakokinetické interakce (účinek meloxicamu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků):

*Lithium:*

Bylo hlášeno zvýšení sérové hladiny lithia po podání NSAID (snížením vylučování lithia ledvinami), které může dosáhnout toxických hladin. Současná léčba lithiem a NSAID se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, musí se při zahájení, změně a vysazení léčby meloxicamem pečlivě sledovat koncentrace lithia v krevní plazmě.

*Metotrexát:*

NSAID mohou snižovat tubulární sekreci metotrexátu a tím zvyšovat jeho plazmatické koncentrace. Z tohoto důvodu se u pacientů užívajících vysoké dávky metotrexátu (více než 15 mg/týden) současné podávání NSAID nedoporučuje (viz bod 4.4).

Riziko interakcí mezi NSAID a metotrexátem musí být rovněž zvaženo u pacientů užívajících nízké dávky metotrexátu, a to zejména u pacientů s poškozenými renálními funkcemi. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, je třeba sledovat krevní obraz a renální funkce. Pokud jsou NSAID a metotrexát podávány současně po dobu 3 dní, musí se postupovat opatrně, protože se plazmatická hladina metotrexátu může zvýšit a být příčinou zvýšené toxicity.

I když farmakokinetika metotrexátu (při dávce 15 mg/týden) nebyla významně ovlivněna současným podáváním meloxicamu, je nutné zvážit, že hematologická toxicita metotrexátu se může při léčbě NSAID zvýšit, jak je uvedeno výše (viz bod 4.8).

*Cholestyramin:*

Cholestyramin urychluje eliminaci meloxicamu tím, že přerušuje jeho enterohepatální cirkulaci, takže se clearance meloxicamu zvýší o 50 % a jeho poločas se snižuje na  $13 \pm 3$  hodiny. Tato interakce je klinicky významná.

Při souběžném podávání antacid, cimetidinu a digoxinu nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

*Těhotenství*

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit graviditu a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu, malformací srdce a gastroschízy po podání inhibitoru syntézy prostaglandinů na začátku gravidity. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Riziko se

pravděpodobně zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Podání inhibitoru syntézy prostaglandinů u zvířat vedlo ke zvýšeným před a poimplantačním ztrátám a ke zvýšené embryonální-fetální úmrtnosti.

Kromě toho u zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy prostaglandinů v průběhu organogeneze, byla zaznamenána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání meloxicamu 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 meloxicam podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud meloxicam 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 meloxicamu 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 meloxicamu 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);

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 meloxicam během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

#### Kojení

Zatímco v případě meloxicamu nejsou žádné specifické zkušenosti, o NSAID je známo, že pronikají do mateřského mléka. Proto se použití u kojících žen nedoporučuje.

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

Přípravek Oramellox nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nebyly provedeny studie zabývající se účinky meloxicamu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podle farmakodynamického profilu a hlášených nežádoucích reakcí je však pravděpodobné, že meloxicam nemá, nebo má pouze zanedbatelný vliv na výše uvedené schopnosti. Pokud se však vyskytnou poruchy vidění nebo ospalost, závratě nebo jiné poruchy centrální nervové soustavy, doporučuje se neřídit a neobsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### **a) Obecný popis**

Údaje z klinického sledování a epidemiologická data poukazují na to, že podávání některých NSAID (hlavně ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo mozková mrtvice) (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, hypertenze a srdeční selhání.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální povahy. Mohou se vyskytnout peptické vředy, perforace nebo krvácení GI traktu, někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4). Po podání byly pozorovány nevolnost, zvracení, průjem, nadýmání, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hematemeze, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida.

Četnosti nežádoucích účinků léků uvedených níže jsou odvozeny od odpovídajících výskytů hlášených případů nežádoucích účinků ve 27 klinických studiích s trváním léčby nejméně 14 dnů. Informace jsou založeny na klinických studiích, zahrnujících 15 197 pacientů, léčených denní dávkou 7,5 nebo 15 mg meloxicamu v tabletách nebo tobolkách po dobu až 1 roku.

Jsou zahrnuty nežádoucí účinky léku hlášené z trhu v souvislosti s podáváním registrovaného přípravku.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle četnosti za použití následujících konvencí:

Velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 a < 1/10), méně časté (> 1/1 000 a < 1/100), vzácné (> 1/10 000 a < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000).

## b) Tabulka nežádoucích účinků

### *Poruchy krve a lymfatického systému:*

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Abnormální počty krevních elementů (včetně diferenciálního počtu bílých krvinek), leukopenie, trombocytopenie

Byly hlášeny velmi vzácné případy agranulocytózy (viz oddíl c).

### *Poruchy imunitního systému:*

Méně časté:	Hypersensitivita, jiné alergické reakce než anafylaktické a anafylaktoidní reakce
Není známo:	Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce

### *Psychiatrické poruchy:*

Vzácné:	Změny nálady, noční můry
Není známo:	Stavy zmatenosti, dezorientace

### *Poruchy nervového systému:*

Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závratě, 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 podáváním 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 pacientů alergických na aspirin nebo jiná NSAID
---------	---

*Gastrointestinální poruchy:*

Velmi časté:	Dyspepsie, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, nadýmání, průjem
Méně časté:	Okultní nebo makroskopické gastrointestinální krvácení, stomatitida, gastritida, říhání
Vzácné:	Kolitida, peptické vředy, ezofagitida
Velmi vzácné:	Gastrointestinální perforace
Není známo	Pankreatitida

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace mohou být závažné a potenciálně fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Méně časté:	Změny funkčních jaterních testů (například zvýšená hladina transaminázy nebo bilirubinu)
Velmi vzácné:	Hepatitida

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Méně časté:	Angioedém, pruritus, vyrážka
Vzácné:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, kopřivka
Velmi vzácné:	Bulózní reakce, erythema multiforme
Není známo:	Fotosenzitivní reakce

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Méně časté:	Retence sodíku a vody, hyperkalémie (viz body 4.4 a 4.5), abnormální výsledky renálních funkčních testů (zvýšený sérový kreatinin a/nebo sérová močovina)
Velmi vzácné:	Akutní funkční selhání ledvin u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4)

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Méně časté:	Edém včetně edému dolních končetin
-------------	------------------------------------

**c) Informace charakterizující individuální závažné a/nebo často se vyskytující nežádoucí reakce**

Byly velmi vzácně hlášeny případy agranulocytózy u pacientů léčených meloxicamem a jinými potenciálně myelotoxickými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

**d) Nežádoucí účinky, které zatím nebyly pozorovány v souvislosti s podáváním tohoto přípravku, ale které se obecně vyskytují v souvislosti s podáváním jiných látek této skupiny**

Organické poškození ledvin, jehož důsledkem je pravděpodobně akutní renální selhání: byly velmi vzácně 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 bolesti epigastria, které jsou při podpůrné léčbě obecně reverzibilní. Může se objevit gastrointestinální krvácení. Těžká otrava může vyvolat hypertenzi, akutní selhání ledvin, 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 meloxicamu podáváním 4 g cholestyraminu třikrát denně.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, oxikamy.

ATC kód: M01AC06.

##### Mechanismus účinku

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

Protizánětlivá účinnost meloxicamu 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 všechna NSAID (včetně meloxicamu): inhibice biosyntézy prostaglandinů, které jsou známy jako mediátory zánětu.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpce

Meloxicam se z gastrointestinálního traktu dobře absorbuje, což odráží jeho vysoká absolutní biologická dostupnost 89 % po perorálním podání (tobolky). Je prokázáno, že tablety, suspenze po perorální podání a tobolky jsou bioekvivalentní.

Po podání jednorázové dávky je maximální koncentrace v plazmě dosažena za 2 hodiny po podání suspenze a za 5-6 hodin po podání pevných lékových forem (tobolky a tablety).

Po opakovaném podání bylo dosaženo ustáleného stavu za 3-5 dní. Dávkování jednou denně vede k plazmatickým koncentracím meloxicamu s relativně malým kolísáním hraničních koncentrací v rozsahu 0,4-1,0 µg/ml při dávkách 7,5 mg a 0,8-2,0 µg/ml při dávkách 15 mg ( $C_{min}$  a  $C_{max}$  v ustáleném stavu). Maximální plazmatické koncentrace meloxicamu v ustáleném stavu jsou dosaženy za 5-6 hodin po podání tablet, tobolek a perorální suspenze. Rozsah absorpce meloxicamu po perorálním podání není ovlivněn současným příjmem potravy.

##### Distribuce

Meloxicam se velmi silně váže na plazmatické proteiny, zejména na albumin (99 %). Meloxicam proniká do synoviální tekutiny a dosahuje přibližně poloviční koncentrace v porovnání s plazmatickými koncentracemi.

Distribuční objem je malý, v průměru 11 litrů. Interindividuální odchylky se pohybují kolem 30–40 %.

### Biotransformace

Meloxicam prochází rozsáhlou biotransformací v játrech. V moči byly identifikovány čtyři různé metabolity meloxicamu, které jsou všechny farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky) vzniká oxidací intermediárního metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, který je rovněž v menší míře vylučován (9 % dávky). Podle studií *in vitro* hraje v této metabolické přeměně důležitou roli CYP 2C9, v menší míře rovněž přispívá izoenzym CYP 3A4. Peroxidázová aktivita je u daného pacienta pravděpodobně odpovědná za další dva metabolity, které odpovídají 16 % a 4 % podané dávky.

### Eliminace

Meloxicam je vylučován převážně ve formě metabolitů stejným dílem do moči a stolice. Méně než 5 % denní dávky se vyloučí nezměněno do stolice, zatímco do moči se vyloučí pouze stopy výchozí látky. Průměrný eliminační poločas je přibližně 20 hodin. Celková plazmatická clearance je v průměru 8 ml/min.

### Linearita/nelinearita

Při terapeutickém dávkování 7,5 až 15 mg perorálně nebo intramuskulárně vykazuje meloxicam lineární farmakokinetiku.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Jaterní/renální insuficience:*

Ani jaterní insuficience, ani mírná či střední renální insuficience nemají podstatný vliv na farmakokinetiku meloxicamu. V terminálním stádiu renálního selhání může být důsledkem nárůstu distribučního objemu vyšší koncentrace volného meloxicamu v těchto případech nesmí být překročena denní dávka 7,5 mg (viz bod 4.2).

#### *Starší pacienti:*

U starších pacientů byla průměrná plazmatická clearance v ustáleném stavu mírně nižší než průměrná plazmatická clearance pozorovaná u mladších pacientů.

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

Preklinické studie potvrdily, že toxikologický profil meloxicamu je identický jako toxikologický profil jiných NSAID. Při opakovaném podávání vysokých dávek byly u dvou živočišných druhů zjištěny gastrointestinální vředy a eroze a renální papilární nekroza.

Studie perorální reprodukční toxicity s podáváním meloxicamu potkanům prokázaly pokles ovulace a inhibici implantace a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) při dávkách toxických pro matky 1 mg/kg a více. Studie reprodukční toxicity u krys a králíků neprokázaly teratogenitu při perorálních dávkách až do 4 mg/kg u krys a 80 mg/kg u králíků.

Tyto dávky, použité v preklinických studiích, byly pěti až desetinásobně vyšší než běžné klinicky podávané dávky (7,5-15 mg). Byly popsány fetotoxické účinky na konci gestace, které jsou společné všem inhibitorům syntézy prostaglandinů.

*In vitro* ani *in vivo* nebyly zjištěny žádné důkazy mutagenních účinků. U potkanů ani u myší nebylo zjištěno žádné karcinogenní riziko, ani při dávkách mnohem vyšších než jsou dávky klinicky používané.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E421)

Granulovaný mannitol (E421)

Sorbitol (E420)

Krospovidon (E1202)

Kyselina citronová (E330)

Aspartam (E951)  
Mastek (E553)  
Magnesium-stearát (E572)  
Povidon K30 (E1201)  
Natrium-lauryl-sulfát (E572)  
Jogurtové aroma (přírodně identické příchutě, ochucovací přípravky, přírodní příchutě, kukuřičný maltodextrin, triacetin EP)  
Aroma lesních plodů (přírodně identické příchutě, ochucovací přípravky, přírodní příchutě, kukuřičný maltodextrin, triacetin EP, modifikovaný škrob)

## **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 obsah balení**

Přípravek Oramellox jsou kulaté světle žluté ploché tablety s půlicí rýhou (400 mg/tbl, průměr 12 mm) s vyraženým AX5 na jedné straně, tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

Krabička obsahující 2 Al/PA-Al – PVC blistry po 10 tabletách (celkem 20 tablet).

Krabička obsahující 3 Al/PA-Al – PVC blistry po 10 tabletách (celkem 30 tablet).

Krabička s PE lahvičkou opatřenou PP bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s vysoušedlem obsahující 30 tablet.

Krabička s PE lahvičkou opatřenou PP bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s vysoušedlem obsahující 200 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**

ALPEX PHARMA (IRL) LIMITED  
Stradbrook House, Stradbrook Road,  
Blackrock, Co. Dublin  
A94X9A2 - Irsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

29/946/10-C

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

Datum první registrace: 1. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 8. 2017

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 6. 2023