

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Oramellox 15 mg  
orodispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 15 mg meloxicamu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

E421: manitol 252,6 mg,

E420: sorbitol 40 mg,

E951: aspartám 8 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Okrúhla, svetložltá, plochá tableta s deliacou ryhou (400 mg tableta s priemerom 12 mm), s označením AX5 na jednej strane, ktorá sa dá rozdeliť na rovnaké polovice.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá symptomatická liečba exacerbácií osteoartrózy.

Dlhodobá symptomatická liečba reumatoidnej artritídy alebo ankylozujúcej spondylitídy.

Oramellox 15 mg je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 16 až 18 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci starší ako 16 rokov:

Perorálne použitie

- Exacerbácie osteoartrózy: 7,5 mg/deň (polovica 15 mg tablety). V prípade potreby pri nedostatočnom zlepšení možno dávku zvýšiť na 15 mg/deň.
- Reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída: 15 mg/deň (jedna 15 mg tableta).

(Pozri tiež časť „Osobitné skupiny pacientov“.)

Podľa terapeutickej odpovede sa dávka môže znížiť na 7,5 mg/deň (polovica 15 mg tablety).

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať používaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4). Potreba zmiernenia príznakov a odpoveď na liečbu u pacienta sa majú periodicky vyhodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou.

**NEPREKRAČUJTE DÁVKU 15 MG/DEŇ.**

## Spôsob podávania

*Opatrenia, ktoré sa majú prijať pred zaobchádzaním s liekom alebo podávaním lieku*

Oramellox orodispergovateľná tableta sa má vložiť do úst na jazyk a nechať päť minút pomaly rozpúšťať (tableta sa nemá žuvať a nemá sa prehltnúť nerozpustená) a potom sa prehltnúť zapitím s 240 ml vody.

Pacienti so suchom v ústach môžu na zvlhčenie sliznice ústnej dutiny použiť vodu.

*Osobitné skupiny pacientov*

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

Odporúčaná dávka pre dlhodobú liečbu reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy u starších pacientov je 7,5 mg denne (polovica 15 mg tablety). Pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich reakcií majú začať liečbu dávkou 7,5 mg denne (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek (pozri časť 5.2):*

U dialyzovaných pacientov so závažným zlyhaním obličiek nemá dávka prekročiť 7,5 mg (polovica 15 mg tablety) denne.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min) nie je potrebné žiadne zníženie dávky. (Nedialyzovaní pacienti so závažným zlyhaním obličiek, pozri časť 4.3.)

*Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2):*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné žiadne zníženie dávky. (Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.3.)

*Deti a dospievajúci:*

Oramellox orodispergovateľné tablety sú kontraindikované u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov (pozri časť 4.3).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Tento liek je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6 „Fertilita, gravidita a laktácia“);
- deti a dospievajúci mladší ako 16 rokov;
- precitlivenosť na liečivá s podobným účinkom, napr. NSAID, kyselina acetylsalicylová. Meloxicam sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID vyskytli prejavy astmy, nosové polypy, angioneurotický edém alebo urtikária;
- gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID;
- aktívny recidivujúci peptický vred/hemorágia alebo recidivujúci peptický vred/hemorágia v anamnéze (dve alebo viac zreteľných epizód potvrdenej ulcerácie alebo krvácania);
- aktívne zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída);
- závažná porucha funkcie pečene;
- nedialyzované závažné zlyhanie obličiek;
- gastrointestinálne krvácanie, cerebravaskulárne krvácanie alebo iné krvácajúce poruchy;
- závažné zlyhávanie srdca;
- meloxicam je kontraindikovaný pri liečbe perioperačnej bolesti po koronárnom arteriálnom bypase (coronary artery bypass surgery, CABG).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať používaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a nižšie uvedené gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká).

Odporúčaná maximálna denná dávka sa nesmie prekročiť ani v prípade nedostatočného terapeutického účinku a k liečbe sa nesmú pridať ani ďalšie NSAID, pretože sa môže zvýšiť toxicita bez preukázaného terapeutického prínosu. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu orodispergovateľných tabliet Oramellox s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Oramellox orodispergovateľné tablety nie sú vhodné na liečbu pacientov vyžadujúcich zmiernenie akútnej bolesti. Ak sa v priebehu niekoľkých dní nedosiahne zlepšenie, má sa opätovne zhodnotiť klinický prínos liečby.

Treba preskúmať všetky prípady ezofagitídy, gastritídy a/alebo peptického vredu v anamnéze pacienta, aby sa zabezpečilo ich úplné vyliečenie pred začatím liečby meloxicamom. U pacientov liečených meloxicamom a s ochoreniami tohto typu v anamnéze treba rutinne venovať pozornosť novej recidíve týchto ochorení.

Keď sa aspartám prijme perorálne, je hydrolyzovaný v gastrointestinálnom trakte. Jedným z hlavných produktov hydrolyzy je fenylalanín. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

Musí sa zvážiť prídavný účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

#### Gastrointestinálne účinky

Pri užívaní všetkých NSAID sa kedykoľvek počas liečby hlásili gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, a to s alebo bez varovných príznakov alebo s anamézou závažných gastrointestinálnych udalostí.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, je vyššie u pacientov s vredmi v anamnéze, obzvlášť ak došlo ku komplikáciám v podobe krvácania alebo perforácie (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U týchto pacientov sa má liečba začať s najmenšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a u pacientov, ktorým sa musí súbežne podávať nízka dávka kyseliny acetylsalicylovej alebo iné lieky, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba spolu s ochrannou liečbou (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri text nižšie a časť 4.5).

Pacienti s anamézou gastrointestinálnej toxicity, obzvlášť starší pacienti, majú informovať lekára o akýchkoľvek nezvyčajných príznakoch v abdominálnej oblasti (najmä gastrointestinálne krvácanie), najmä v počiatočných štádiách liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania ako je heparín podávaný ako liečebný prostriedok alebo v geriatrickej, antikoagulačnej ako je warfarín alebo iné nesteroidové protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej podávanej v protizápalových dávkach ( $\geq 1$  g ako jednorazová dávka alebo  $\geq 3$  g ako celková denná dávka) (pozri časť 4.5).

Keď sa u pacientov užívajúcich orodispergovateľné tablety Oramellox objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí prerušiť.

### **Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky**

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyháváním srdca v anamnéze sa vyžaduje vhodné monitorovanie a usmernenie, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín a edém.

Klinické monitorovanie krvného tlaku u rizikových pacientov sa odporúča pred začatím liečby a zvlášť pri začatí liečby orodispergovateľnými tabletami Oramellox.

Údaje z klinických skúšaní a epidemiologické údaje naznačujú, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysokých dávok a pri dlhodobej liečbe) sa môže spájať s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). K dispozícii nie sú dostatočné údaje na to, aby sa takéto riziko vylúčilo pri používaní meloxicamu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyháváním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť orodispergovateľnými tabletami Oramellox iba po starostlivom zvážení. Vopred treba starostlivo zvážiť aj začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

### **Kožné reakcie**

Pri použití NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné reakcie, niektoré z nich s fatálnymi následkami, zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko vzniku týchto reakcií u pacientov je na začiatku liečby, pričom vo väčšine prípadov sa nežiaduca reakcia začala prejavovať v priebehu prvého mesiaca liečby. Liečba Oramelloxom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, lézií na sliznici alebo akýchkoľvek iných prejavov precitlivenosti.

### **Parametre funkcie pečene a obličiek**

Rovnako ako u väčšiny NSAID sa príležitostne hlásilo zvýšenie hladín transamináz v sére, zvýšenie bilirubínu v sére alebo iných parametrov funkcie pečene, rovnako ako aj zvýšenie kreatinínu v sére a močovínového dusíka v krvi, ako aj iné laboratórne odchýlky. Vo väčšine prípadov boli tieto odchýlky prechodné a mierne. Ak by sa však zistilo, že tieto odchýlky sú výrazné alebo pretrvávajúce, podávanie Oramelloxu sa má zastaviť a majú sa vykonať vhodné vyšetrenia.

### **Funkčné zlyhanie obličiek**

NSAID môžu inhibíciou vazodilatačného účinku renálnych prostaglandínov vyvolať funkčné zlyhanie obličiek v dôsledku zníženia glomerulárnej filtrácie. Táto nežiaduca udalosť závisí od dávky. Na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky sa odporúča starostlivé sledovanie diurézy a funkcie obličiek u pacientov s nasledujúcimi rizikovými faktormi:

- starší pacienti;
- súbežná liečba liekmi ako sú ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, sartany, diuretiká (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie“);
- hypovolémia (akejkoľvek príčiny);
- kongestívne zlyhávanie srdca;
- zlyhanie obličiek;
- nefrotický syndróm;
- lupusová nefropatia;
- závažná dysfunkcia pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre 10).

V zriedkavých prípadoch môžu NSAID spôsobiť intersticiálnu nefritídu, glomerulonefritídu, nekrozu drene obličiek alebo nefrotický syndróm.

Dávka Oramelloxu u pacientov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek na hemodialýze nemá byť vyššia ako 7,5 mg (polovica 15 mg tablety). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. pacienti s klírensom kreatinínu vyšším ako 25 ml/min) nie je potrebné žiadne zníženie dávky.

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

Užívanie NSAID môže vyvolať retenciu sodíka, draslíka a vody a interferenciu s natriuretickými účinkami diuretik. Môže sa vyskytnúť aj zníženie antihypertenzívneho účinku antihypertenzív (pozri časť 4.5). V dôsledku toho môže dôjsť k vzniku alebo exacerbácii edémov, zlyhávania srdca alebo hypertenzie. U rizikových pacientov je preto potrebné klinické sledovanie (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 takýchto prípadoch sa majú pravidelne sledovať hladiny draslíka.

Starší pacienti, menej odolné a oslabené osoby často znášajú nežiaduce reakcie horšie, preto si vyžadujú starostlivé sledovanie. Rovnako ako u iných NSAID sa osobitná pozornosť vyžaduje u starších pacientov, ktorí majú často zhoršenú funkciu obličiek, pečene a srdca. U starších pacientov sa častejšie vyskytujú nežiaduce reakcie na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Oramellox orodispergovateľné tablety, rovnako ako ktorékoľvek iné NSAID, môžu maskovať príznaky prítomného infekčného ochorenia.

Užívanie orodispergovateľných tabliet Oramellox, rovnako ako akýchkoľvek iných liekov so známym inhibičným účinkom na syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínov, môže znižovať plodnosť, a preto sa neodporúča ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením, alebo ktoré podstupujú vyšetrenie na neplodnosť, sa má zvážiť ukončenie liečby meloxicamom.

Oramellox orodispergovateľné tablety obsahujú zdroj fenylalanínu, aspartám (E951), a môžu byť škodlivé pre ľudí trpiacich fenylketonúriou.

Oramellox orodispergovateľné tablety obsahujú sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Meloxicam sa metabolizuje v pečeni, prevažne prostredníctvom CYP 2C9 a CYP 3A4. Je potrebné zvážiť možnosť farmakokinetických interakcií medzi meloxicamom a liečivami inhibujúcimi alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP 2C9 a CYP 3A4.

### Farmakodynamické interakcie

*Iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) a kyselina acetylsalicylová v dávke  $\geq 3$  g/deň:*

Neodporúča sa kombinácia (pozri časť 4.4) s inými nesteroidovými protizápalovými liekmi vrátane kyseliny acetylsalicylovej podávanej v protizápalových dávkach ( $\geq 1$  g ako jednorazová dávka alebo  $\geq 3$  g ako celková denná dávka).

*Kortikosteroidy (napr. glukokortikoidy):*

Súbežné užívanie s kortikosteroidmi si vyžaduje opatrnosť pre zvýšené riziko krvácania alebo gastrointestinálnej ulcerácie.

*Antikoagulanciá alebo heparín podávaný v geriatrickej alebo v liečebných dávkach:*

Výrazne zvýšené riziko krvácania spôsobené inhibíciou funkcie krvných doštičiek a poškodením sliznice žalúdka a dvanástnika. NSAID môžu zvyšovať účinok antikoagulancií ako je warfarín (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie NSAID a antikoagulancií alebo heparínu podávaného v geriatrickej alebo v liečebnej dávke sa neodporúča (pozri časť 4.4).

V ostatných prípadoch užívania heparínu je potrebná opatrnosť pre zvýšené riziko krvácania. Ak nie je možné vyhnúť sa takejto kombinácii, je potrebné starostlivé sledovanie INR.

*Trombolytiká a antitrombotiká:*

Zvýšené riziko krvácania spôsobené inhibíciou funkcie krvných doštičiek a poškodením sliznice žalúdka a dvanástnika.

*Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI):*

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

*Diuretiká, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II:*

NSAID môžu znižovať účinok diuretík a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie ACE inhibítorov alebo antagonistov angiotenzínu II a liekov inhibujúcich cyklooxygenázu viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má takáto kombinácia liekov podávať s opatnosťou, obzvlášť u starších pacientov. Pacientov treba primerane hydratovať a má sa zväziť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne periodicky v priebehu liečby (pozri tiež časť 4.4).

*Iné antihypertenzíva (napr. betablokátory):*

Pri betablokátoroch podobne ako pri vyššie uvedených liečivách môže dôjsť k zníženiu antihypertenzívneho účinku (v dôsledku inhibície prostaglandínov s vazodilatačným účinkom).

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

NSAID môžu zvyšovať nefrotoxicitu inhibítorov kalcineurínu prostredníctvom účinkov sprostredkovaných renálnymi prostaglandínmi. Počas kombinovanej liečby treba merať funkciu obličiek. Odporúča sa dôkladne sledovať funkciu obličiek, obzvlášť u starších pacientov.

*Vnútromaternicové telieska:*

Existujú hlásenia, že NSAID znižujú účinnosť vnútromaternicových teliesok.

V minulosti sa hlásil pokles účinnosti vnútromaternicových teliesok kvôli NSAID, potrebné je však ďalšie potvrdenie.

Farmakokinetické interakcie (účinnok meloxicamu na farmakokinetiku iných liečiv)

*Lítium:*

Zistilo sa, že NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi (znížením vylučovania lítia obličkami), ktorá môže dosiahnuť toxické hodnoty. Súbežné užívanie lítia a NSAID sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie lítia na začiatku liečby, počas nastavovania veľkosti dávky a pri ukončení liečby meloxicamom.

*Metotrexát:*

NSAID môžu znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, a tým zvýšiť jeho plazmatické koncentrácie. Z tohto dôvodu sa neodporúča, aby pacienti liečení vysokými dávkami metotrexátu (viac ako 15 mg/týždeň) súbežne užívali NSAID (pozri časť 4.4).

Riziko interakcie medzi NSAID a metotrexátom treba zväziť tiež u pacientov užívajúcich nízke dávky metotrexátu, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Ak je kombinovaná liečba nevyhnutná, je potrebné sledovať krvný obraz a funkciu obličiek. Opatnosť je potrebná v prípade, keď sa NSAID aj metotrexát podávajú počas 3 dní. V tomto prípade sa plazmatická hladina metotrexátu môže zvýšiť a spôsobiť zvýšenie toxicity.

Aj napriek tomu, že farmakokinetika metotrexátu (15 mg/týždeň) nebola významne ovplyvnená súbežnou liečbou meloxicamom, treba pamätať na to, že liečba NSAID môže zvyšovať hematologickú toxicitu metotrexátu (pozri vyššie). (Pozri časť 4.8.)

#### *Kolestyramín:*

Kolestyramín urýchľuje elimináciu meloxicamu narušením enterohepatálnej cirkulácie, čím sa klírens meloxicamu zvyšuje o 50 % a biologický polčas sa znižuje na 13 + 3 h. Táto lieková interakcia je klinicky významná.

Pri súbežnom podávaní antacid, cimetidínu a digoxínu sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie.

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

#### Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu, malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítora syntézy prostaglandínov v ranom štádiu gravidity. Celkové riziko kardiovaskulárnych malformácií vzrástlo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby. Preukázalo sa, že podanie inhibítora syntézy prostaglandínov u zvierat spôsobilo zvýšenie predimplantačnej a postimplantačnej straty a embryonálno-fetálnej letality.

Okrem toho sa u zvierat, ktorým sa počas obdobia organogenézy podával inhibítor syntézy prostaglandínov, zistil zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie meloxicamu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Tá sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa preto meloxicam nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak meloxicam užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo ho užíva počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Ak od 20. týždňa gravidity dôjde k expozícii meloxicamu počas niekoľkých dní, má sa zvažiť predpôrodné sledovanie 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:

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

matku a novorodenca na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, protidoštičkovému účinku, ktorý sa môže objaviť dokonca aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.

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

#### Dojčenie

Zatiaľ čo pre meloxicam neexistujú žiadne špecifické skúsenosti, o NSAID je známe, že prechádzajú do materského mlieka. Preto sa neodporúča podávať meloxicam dojčiacim ženám.

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

Oramellox 15 mg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neexistujú žiadne špecifické štúdie o účinkoch lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich liekových reakcií však meloxicam

pravdepodobne nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na tieto schopnosti. Ak sa však vyskytnú zrakové poruchy alebo ospalosť, vertigo alebo iné poruchy centrálného nervového systému, je vhodné vyhnúť sa vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### a) Všeobecné informácie

Údaje z klinických skúšaní a epidemiologické údaje naznačujú, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysokých dávok a pri dlhodobej liečbe) sa môže spájať s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

V súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edém, hypertenzia a zlyhávanie srdca.

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálneho charakteru. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy s fatálnymi následkami, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní sa tiež hlásili nauzea, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“). Gastritída sa vyskytovala menej často.

Frekvencie výskytu nežiaducich liekových reakcií uvedené nižšie sú založené na príslušnom výskyte hlásených nežiaducich udalostí v 27 klinických skúšaníach s dĺžkou trvania liečby minimálne 14 dní. Informácie vychádzajú z klinických skúšaní zahŕňajúcich 15 197 pacientov, ktorí sa liečili dennými perorálnymi dávkami 7,5 mg alebo 15 mg meloxicamu vo forme tabliet alebo kapsúl počas obdobia maximálne jedného roka.

Zahrnuté sú aj nežiaduce liekové reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s užívaním lieku po jeho uvedení na trh.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa kategórií frekvencie výskytu s použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

##### b) Tabuľka nežiaducich reakcií

###### Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté:	anémia
Zriedkavé:	neobvyklý krvný obraz (vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek), leukopénia, trombocytopenia

Veľmi zriedkavo sa hlásili prípady agranulocytózy (pozri časť c).

###### Poruchy imunitného systému

Menej časté:	precitlivenosť, alergické reakcie iné ako anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie
Neznáme:	anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia

###### Psychické poruchy

Zriedkavé:	zmeny nálady, nočné mory
Neznáme:	stav zmätenosti, dezorientácia

###### Poruchy nervového systému

Časté:	bolesť hlavy
Menej časté:	závrat, somnolencia

###### Poruchy oka

Zriedkavé:	zrakové poruchy, vrátane rozmazaného videnia,
------------	---



	zápal spojovky
--	----------------

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté:	vertigo
Zriedkavé:	tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé:	palpitácie
------------	------------

V súvislosti s liečbou NSAID sa hlásilo zlyhávanie srdca.

Poruchy ciev

Menej časté:	zvýšený krvný tlak (pozri časť 4.4), návaly horúčavy
--------------	--

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé:	astma u osôb alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné NSAID
------------	---

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté:	dyspepsia, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, zápcha, flatulencia, hnačka
Menej časté:	skryté alebo makroskopické gastrointestinálne krvácanie, stomatitída, gastritída, grganie
Zriedkavé:	kolitída, gastroduodenálny 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 žľových ciest

Menej časté:	porucha funkcie pečene (napr. zvýšené hladiny transamináz alebo bilirubínu)
Veľmi zriedkavé:	hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté:	angioedém, pruritus, vyrážka
Zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, urtikária
Veľmi zriedkavé:	bulózna dermatitída, multiformný erytém
Neznáme:	fotosenzitívna reakcia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté:	retencia sodíka a vody, hyperkaliémia (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ a časť 4.5), neobvyklé výsledky testov funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v sére a/alebo močoviny v sére)
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
--------------	-------------------------------------

**c) Informácie o individuálne sa vyskytujúcich závažných a/alebo často sa vyskytujúcich nežiaducich reakciách**

U pacientov liečených meloxicamom a inými potenciálne myelotoxickými liečivami boli veľmi zriedkavo hlásené prípady agranulocytózy (pozri časť 4.5).

**d) Nežiaduce reakcie, ktoré neboli doteraz pozorované pri tomto lieku, ale ktoré sa vo všeobecnosti považujú za nežiaduce účinky súvisiace s inými liečivami v danej skupine**

Organické poškodenie obličiek pravdepodobne vyúsťujúce do akútneho zlyhania obličiek: veľmi zriedkavo boli hlásené prípady intersticiálnej nefritídy, akútnej tubulárnej nekrózy, nefrotického syndrómu a papilárnej nekrózy (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 sa obvykle obmedzujú na letargiu, ospalosť, nauzeu, vracanie a bolesť v epigastriu a sú po podpornej liečbe spravidla reverzibilné. Môže sa vyskytnúť gastrointestinálne krvácanie. Ťažká otrava môže vyvolať hypertenziu, akútne zlyhanie obličiek, dysfunkciu pečene, útlm dýchania, kómu, kŕče, kardiovaskulárny kolaps a zástavu srdca. Anafylaktoidné reakcie sa hlásili pri terapeutickom užívaní NSAID a môžu sa vyskytnúť po predávkovaní.

Pri predávkovaní NSAID treba pacientom poskytnúť symptomatickú a podpornú liečbu. V klinickom skúšaní sa preukázalo zrýchlené odstránenie meloxicamu použitím 4 g perorálnej dávky kolestyramínu podanej trikrát denne.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Meloxicam je nesteroidové protizápalové liečivo (NSAID) zo skupiny oxikamov, s protizápalovými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami.

Protizápalový účinok meloxicamu sa preukázal na klasických modeloch zápalu. Rovnako ako u iných NSAID, presný mechanizmus jeho účinku nie je známy. Existuje však minimálne jeden všeobecný mechanizmus účinku spoločný pre všetky NSAID (vrátane meloxicamu): inhibícia biosyntézy prostaglandínov, ktoré sú známymi mediátormi zápalu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Meloxicam sa z gastrointestinálneho traktu dobre vstrebáva, čo odzrkadľuje vysoká absolútna biologická dostupnosť 89 % po perorálnom podaní (kapsula). Bolo preukázané, že tablety, perorálna suspenzia a kapsuly sú bioekvivalentné.

Po podaní jednorazovej dávky meloxicamu sa maximálne priemerné plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 2 hodín u suspenzie a v priebehu 5 – 6 hodín u pevných perorálnych liekových foriem (kapsuly a tablety).

Pri viacnásobných dávkach sa podmienky rovnovážneho stavu dosiahli v priebehu 3 až 5 dní. Podávanie jednej dávky denne vedie k plazmatickým koncentráciám liečiva s relatívne malým kolísaním medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou v rozsahu 0,4 – 1,0 µg/ml pri 7,5 mg dávkach a 0,8 – 2,0 µg/ml pri 15 mg dávkach (rozmedzie je dané hodnotami  $C_{min}$  a  $C_{max}$  v rovnovážnom stave). Maximálne plazmatické koncentrácie meloxicamu v rovnovážnom stave sa pre tablety, kapsuly a perorálnu suspenziu dosiahnu v priebehu piatich až šiestich hodín, v uvedenom poradí. Súbežný príjem jedla neovplyvňuje rozsah absorpcie meloxicamu po perorálnom podaní.

#### Distribúcia

Meloxicam sa veľmi silno viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín (99 %). Meloxicam preniká do synoviálnej tekutiny a dosahuje približne polovičné koncentrácie oproti koncentráciám v plazme. Distribučný objem je nízky, v priemere 11 litrov. Interindividuálna variabilita dosahuje 30 – 40 %.

#### Biotransformácia

Meloxicam podlieha v pečeni rozsiahlej biotransformácii. V moči sa identifikovali štyri rôzne metabolity meloxicamu, z ktorých všetky sú farmakodynamicky neaktívne. Hlavný metabolit, 5'-karboxymeloxicam (60 % dávky), vzniká oxidáciou prechodného metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxicamu, ktorý sa tiež v menšej miere vylučuje (9 % dávky). Na základe štúdií *in vitro* sa predpokladá, že v tomto metabolickom mechanizme hrá dôležitú úlohu CYP 2C9 a v menšej miere aj izoenzým 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 prevažne vo forme metabolitov. Vylučovanie prebieha v rovnakej miere močom a stolicou. Menej ako 5 % dennej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou, zatiaľ čo iba stopové množstvo východiskovej látky sa vylúči močom. Priemerný polčas vylučovania je asi 20 hodín. Celkový plazmatický klírens je v priemere 8 ml/min.

#### Linearita/nelinearita

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

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Hepatálna/renálna insuficiencia:*

Farmakokinetiku meloxicamu významnou mierou neovplyvňuje ani hepatálna, ani mierna až stredne závažná renálna insuficiencia. Pri terminálnom zlyhaní obličiek môže byť výsledkom nárastu distribučného objemu vyššia koncentrácia voľného meloxicamu, a preto sa denná dávka 7,5 mg nesmie prekročiť (pozri časť 4.2).

##### *Starší pacienti:*

U starších osôb bola priemerná hodnota plazmatického klírensu v rovnovážnom stave nepatrne nižšia ako hodnota zaznamenaná u mladších osôb.

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

Predklinické štúdie preukázali, že toxikologický profil meloxicamu je zhodný s toxikologickým profilom NSAID: gastrointestinálne vredy a erózie a renálna papilárna nekróza sa zistili u dvoch druhov zvierat počas dlhodobého podávania.

Reprodukčné štúdie na krysách s perorálnym podaním preukázali zníženie ovulácie, inhibíciu implantácie a embryotoxické účinky (zvýšenie resorpcie) pri dávkach toxických pre matky pri hladinách 1 mg/kg a vyšších. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali teratogenitu pri perorálnych dávkach až do 4 mg/kg u potkanov a 80 mg/kg u králikov.

Hladiny príslušných dávok 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. Vykazujú ich všetky inhibítory syntézy prostaglandínov. Nezistil sa žiadny dôkaz mutagénnych účinkov v podmienkach *in vitro* ani *in vivo*. Žiadne karcinogénne riziko sa nezistilo ani u potkanov ani u myší pri dávkach podstatne vyšších ako klinicky používané dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol (E421)  
manitol predgranulovaný (E421)  
sorbitol (E420)  
krospondón (E1202)  
bezvodá kyselina citrónová (E330)  
aspartám (E951)  
mastenec (E553)  
stearát horečnatý (E572)  
povidón K30 (E1201)  
laurylsíran sodný  
jogurtová aróma (prírodne identické aromatické látky, aromatické prípravky, prírodné arómy, kukuričný maltodextrín, glyceroltriacetát Ph.Eur.)  
aróma lesného ovocia (prírodne identické aromatické látky, aromatické prípravky, prírodné arómy, kukuričný maltodextrín, glyceroltriacetát Ph.Eur., modifikovaný škrob)

### **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**

Oramellox 15 mg sú okrúhle, svetložlté, ploché tablety s deliacou ryhou (400 mg tablety s priemerom 12 mm), s označením AX5 na jednej strane, ktoré sa dajú rozdeliť na rovnaké dávky.

Škatuľka obsahujúca 2 blistre (Al/PA-Al-PVC), každý po 10 tabliet.

Škatuľka obsahujúca 3 blistre (Al/PA-Al-PVC), každý po 10 tabliet.

Škatuľka s jednou polyetylénovou fľaškou s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s poistným krúžkom a vysušovadlom, obsahujúcou 30 tabliet.

Škatuľka s jednou polyetylénovou fľaškou s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s poistným krúžkom a vysušovadlom, obsahujúcou 200 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0492/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 19. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. marca 2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023