

№/Дата на КЛП

Подпис:

0602-3

18.09.07

4/07.08.07

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Наименование на лекарствения продукт**

Melox 7.5 mg tablets / Мелокс 7.5 mg таблетки

Melox 15 mg tablets / Мелокс 15 mg таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка Melox 7.5 mg съдържа 7.5 mg meloxicam

Всяка таблетка Melox 15 mg съдържа 15 mg meloxicam

За помощни вещества: виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки за перорално приложение

Melox 7.5 mg: светло жълти, кръгли, плоски, делими едностранно таблетки, с диаметър 7mm

Melox 15 mg: светло жълти, кръгли, плоски, делими едностранно таблетки, с диаметър 10.5mm



4. Клинични данни

4.1. Показания

Meloxicam е показан за краткотрайно симптоматично лечение на обострен, протичащ с болки остеоартрит (артроза, дегенеративно ставно заболяване), продължително симптоматично лечение на ревматоиден артрит (хроничен полиартрит), и симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4.).

Таблетките Melox са само за перорално приложение. Общата дневна доза трябва да бъде приемана като единична доза, с вода или друга течност, по време на хранене.

Максималната дневна доза е 15mg. Тази доза не трябва да се надвишава.

Възрастни:

Обострен остеоартрит: Препоръчителната доза е 7.5mg дневно (една таблетка Melox 7.5 mg, половин таблетка Melox 15 mg). Ако е необходимо, и в зависимост от тежестта на симптомите, дозата може да бъде увеличена до 15mg дневно (две таблетки Melox 7.5 mg, една таблетка Melox 15 mg).

Ревматоиден артрит: Препоръчителната доза е 15 mg (две таблетки Melox 7.5 mg, една таблетка Melox 15 mg) дневно. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7.5 mg/дневно. Пациентите с повишен риск от нежелани



лекарствени реакции трябва да започнат лечението с 7.5mg (една таблетка Melox 7.5 mg, половин таблетка Melox 15 mg) дневно.

Анкилозиращ спондилит: Препоръчителната доза е 15 mg (две таблетки Melox 7.5 mg, една таблетка Melox 15 mg) дневно. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7.5 mg/дневно. Пациентите с повишен риск от нежелани лекарствени реакции трябва да започнат лечението с 7.5mg (една таблетка Melox 7.5 mg, половин таблетка Melox 15 mg) дневно.

Специфични популации

Пациенти в напреднала възраст:

Препоръчителната доза за продължително лечение при пациенти в напреднала възраст, лекувани за ревматоиден артрит е 7.5mg (една таблетка Melox 7.5 mg, половин таблетка Melox 15 mg) дневно.

Деца:

Безопасността и ефективността на meloxicam при деца под дванадесет години не е установена.

Употребата на meloxicam се ограничава при юноши и възрастни. Максималната доза, която се препоръчва за юноши е 0.25 mg/kg т.т.

Чернодробно увреждане (виж точка 5.2.):

Meloxicam е противопоказан при тежка чернодробна недостатъчност (виж Противопоказания). При пациенти с по-леки чернодробни увреждания трябва да се вземат предпазни мерки и те трябва да бъдат внимателно проследявани. При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност не се налага намаляване на дозата. (За пациенти с тежко увредена чернодробна функция, виж точка 4.3.).



Бъбречно увреждане:

Meloxicam е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не се диализират. При пациенти на диализа с тежка бъбречна недостатъчност дозата не трябва да надвишава 7.5mg (една таблетка Melox 7.5 mg, половин таблетка Melox 15 mg) дневно. Диурезата и бъбречната функция трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с meloxicam (виж “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”). При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност не се налага намаляване на дозата (т.е. с креатининов клирънс над 25 ml/min).

4.3. Противопоказания

Meloxicam е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към meloxicam или някое от помощните вещества (виж 6.1.). Съществува потенциална възможност за кръстосана свръхчувствителност между meloxicam и други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) или ацетилсалицилова киселина. Затова, meloxicam също е противопоказан при пациенти развили астма, назални полипи, ангионевротичен оток, уртикария, или някоя друга реакция на свръхчувствителност, след приложение на някое НСПВС или ацетилсалицилова киселина.
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС. Активна пептична язва / хеморагия, или анамнеза за рекурентна пептична язва / хеморагия (два или повече отделни епизода с доказана улцерации / хеморагия).
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа.
- Стомашно-чревно кървене, цереброваскуларно кървене, гастроинтестинално кървене или други нарушения, свързани с кървене.
- Деца под 12-годишна възраст.
- Тежка сърдечна недостатъчност.



- Трети триместър на бременността и кърмене (виж точка 4.6. Бременност и кърмене).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението с meloxicam, при пациенти с анамнеза за езофагит, гастрит, или пептична язва, трябва да е доказана липса на тези състояния, за да се обезпечи тяхното излекуване преди началото на лечение с meloxicam. При пациенти, лекувани с meloxicam, с анамнеза за тези заболявания трябва да се отдели рутинно внимание на възможността от повторна изява на тези състояния.

Едновременната употреба на Мелокс с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 трябва да се избягва.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Пациенти в напреднала възраст: пациентите в напреднала възраст са с повишена честота на нежелани реакции към НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.

Стомашно-чревно кървене, улцерация и перфорация: за всички НСПВС са съобщавани стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да доведат до фатален изход, във всяка фаза на лечението, с или без никакви предупредителни симптоми, с или без минала анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития.



Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация става по-висок с повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (виж точка 4.3), и при пациенти в напреднала възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската налична доза. За тези пациенти трябва да се има предвид комбинирана терапия с протективни агенти (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа), а също и при пациенти, имащи необходимост от ниски дози аспирин или други лекарствени продукти, за които е вероятно да повишат стомашно-чревния риск (Виж по-долу и 4.5).

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (специално стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи от лечението. Необходимо е внимание при пациенти, получаващи съпътстващо лечение, което може да повиши риска от улцерация или кървене, като например перорални кортикостероиди, антикоагуланти като warfarin, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антиагреганти, като аспирин (виж точка 4.5).

Когато се проявят стомашно-чревно кървене или улцерация, при пациенти получаващи Melox, лечението трябва да се прекрати.

НСПВС трябва да се прилагат с внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като може да се обостри състоянието им (виж точка 4.8 – нежелани лекарствени реакции).

Във връзка с приложението на НСПВС много рядко е съобщавана възможна поява на тежки кожни реакции и сериозни животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност (т.е. анафилактични реакции), някои от които с фатален изход, включително екфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Изглежда че, пациентите са с най-висок риск от



такива реакции в началните етапи на лечението, в повечето случаи началото на реакцията се проявява в рамките на първия месец от лечението. Melox трябва да се прекъсне при първата поява на кожен обрив, лигавична лезия или някакъв друг симптом на свръхчувствителност.

В редките случаи, НСПВС могат да преизвикат интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна некроза или нефротичен синдром.

Както при повечето други НСПВС, има случайни съобщения за повишени нива на серумните трансминази, повишение на серумния билирубин, и другите параметри на чернодробната функция, както и повишение на серумния креатинин и кръвната урея, и нарушения на други лабораторни тестове. В повечето случаи, това са били транзиторни и незначителни нарушения. Въпреки това, ако такива промени са значителни или постоянни, приложението на meloxicam трябва да се спре и да бъдат проведени съответните клинични изследвания.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при meloxicam.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с meloxicam



внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

При пациенти с намален бъбречен кръвоток и кръвен обем, синтезата на бъбречни простагландини отговорни за поддържане на бъбречната перфузия, може да бъде инхибирана от НСПВС. При такива пациенти, приложението на НСПВС може да доведе до декомпенсиране на латентна бъбречна недостатъчност, въпреки че спирането на лечението възвръща бъбречната функция до началния статус. Този риск се отнася за всички пациенти в напреднала възраст, дехидратирани пациенти, пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност, цироза, нефротичен синдром, или бъбречна недостатъчност, както тези на терапия с диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, или такива, претърпели голяма хирургична интервенция, довела до хиповолемия. По време на лечението на подобни пациенти, трябва внимателно да бъдат мониторираны диурезата и бъбречната функция (виж също точки 4.2 и 4.3).

Възрастни, немощни или слаби пациенти, често по-малко толерират нежеланите лекарствени реакции и поради това изискват внимателно проследяване. Както и при другите НСПВС, особени предпазни мерки трябва да се упражняват при пациенти в напреднала възраст, които често имат недостатъчност на сърдечната, чернодробната и бъбречна функции.

Ако има недостатъчна терапевтична ефективност, не трябва да бъдат превишавани препоръките за максималните дневни дози, нито да се прибавят допълнителни НСПВС към терапията, тъй като може да се повиши токсичността, и да не се постигне терапевтична ефективност. При липса на подобрение след няколко дни, трябва да се преоцени клиничната полза от лечението.

Meloxicam, подобно на другите НСПВС, може да маскира симптомите на съпътстващо инфекциозно заболяване.



Употребата на meloxicam, както и на всички лекарства, за които е известно, че инхибират циклооксигеназата/простагландиновия синтез, може да нарушат фертилността и не се препоръчват на жени, които имат намерение да забременеят. Прекъсване на Meloxicam трябва да се има предвид при жени с трудности при забременяване, или такива, които провеждат изследвания по повод инфертилитет.

Безопасността и ефективността на meloxicam не е доказана при деца на възраст под дванадесет години.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение на meloxicam с лекарствените продукти подробно изложени в този раздел, указва внимателно проследяване и мониториране на клиничния и лабораторен статус на пациента.

Не е препоръчително да се употребяват следните комбинации:

Фармакодинамични взаимодействия:

Други НСПВС, включително салицилати (acetylsalicylic acid 3 g/дн): Поради синергичен ефект, рискът от стомашно-чревни язви и кървене може да се увеличи, когато се прилагат съвместно няколко НСПВС. Съвместната употреба на meloxicam с други НСПВС не се препоръчва (виж точка 4.4).

При едновременното прилагане с аспирин (1000 mg - трикратна дневна доза) при здрави доброволци, се наблюдава тенденция за покачване на AUC (10%) и C_{max} (24%) на meloxicam. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Кортикостероиди: наличен е повишен риск от стомашно-чревни язви или кървене (виж точка 4.4).

Lithium: Кръвните нива на лития се увеличават от НСПВС (поради намалената бъбречна екскреция на литий). Следователно литиевите нива могат да станат



токсични, поради което в случай че тази комбинация се счете за необходима, нивата на литий в кръвта трябва да се проследяват внимателно в началото на лечението, при определяне на дозата и при спиране на лечението с meloxicam.

Антикоагуланти: НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагулантите, като warfarin (виж точка 4.4).

Високи дози methotrexate, 15mg / седмично или повече:

НСПВС могат да намалят тубулната секреция на methotrexate, което води до повишени плазмени нива на methotrexate. Поради тази причина не се препоръчва съвместната употреба на НСПВС при пациенти на високи дози methotrexate (виж точка 4.4). Въпреки че, не е потвърдена причинна връзка има съобщение за агранулоцитоза при пациент лекуван с methotrexate и meloxicam. При назначаване на подобна комбинация се изисква внимание, и в такъв случай е препоръчително строгото мониториране на броя на кръвните клетки (виж също следващия раздел).

Хематологичната токсичност на methotrexate може да се усили от лечението с НСПВС (Виж точка 4.8).

В случаи на следните комбинации се изисква внимание:

Cyclosporin:

НСПВС могат да засилят нефротоксичността на cyclosporin поради медираните от бъбречните простагландини ефекти. По време на комбинираното лечение трябва да се изследва функцията на бъбреците. Препоръчва се внимателно да бъде проследявана бъбречната функция, особено в напреднала възраст.

Диуретици:

Лечението с НСПВС се свързва с понижена синтеза на бъбречни простагландини с последваща намалена гломерулна филтрация, водеща до повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти. Употребата



meloxicam и диуретици означава, че е важно да се осигури адекватно хидратиране на пациента и да се мониторира бъбречната функция преди започване на такова лечение (виж точка 4.4). НСПВС могат да намалят ефекта на диуретици и на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Ниски дози methotrexate, по-малки от 15mg / седмично:

Трябва да се има предвид рискът от взаимодействие между НСПВС и methotrexate също и за пациенти на ниски дози methotrexate, особено при пациенти в увредена бъбречна функция. В случай, че е необходимо комбинирано лечение, трябва да се миниторира броят на кръвните клетки и бъбречната функция. Трябва да се обърне внимание, в случай че НСПВС и methotrexate са давани в рамките на 3 дни, в който случай плазмените нива на methotrexate могат да се повишат и да доведат до повишена токсичност. При пациенти в напреднала възраст и такива с лека бъбречна недостатъчност, се изисква засилено проследяване и близко наблюдение.

Pentoxifylline:

Когато се използват съвместно антикоагуланти, съществува повишен риск от кървене, особено стомашно-чревно кървене, и общият клиничен преглед и проверка на времето на кървене трябва да са с по-голяма честота (виж точка 4.4)..

Zidovudine: Поради повлияване на ретикулоцитите, съществува повишен риск от по-изразени токсични ефекти върху червения кръвен ред, с тежка анемия, проявяваща се до една седмица след започване на лечението с НСПВС. СВС и броят на ретикулоцитите трябва да се проверяват една или две седмици след началото на лечение с НСПВС.

Едновременното приложение на meloxicam с лекарствените продукти подробно изложени в тази секция изисква внимание и съответни предпазни мерки:

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти:



НСПВС (включително acetylsalicylic acid в дози > 3g/дн.) и ангиотензин II рецепторните антагонисти проявяват синергичен ефект върху намалението на гломерулната филтрация, което може да се обостри, в случаите когато е нарушена бъбречната функция. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с увредена бъбречна функция), съвместното приложение на АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен антагонист и агенти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция, включително и е възможна остра бъбречна недостатъчност, която е обикновено обратима. При пациенти приемащи едновременно meloxicam с АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен антагонист трябва да се имат предвид тези взаимодействия. Затова комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани адекватно и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, и периодично след това.

Антихипертензивни лекарствени продукти (напр. β -блокери):

Може да се прояви намаление на антихипертензивния ефект на β -блокерите (поради инхибиране на синтеза на простагландини с вазодилатативен ефект) .

Вътрематочни изделия

Съобщено е, че НСПВС намаляват ефикасността на вътрематочните изделия. Преди е съобщавано за намаление на ефикасността на вътрематочните изделия от НСПВС, но се изисква допълнително потвърждение.

Тромболитици и антиагреганти: Повишен риск от кървене, поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на гастро-дуоденалната лигавица (виж точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs).



Наличен е повишен риск от стомашно-чревна кървене при съвместно приложение (виж точка 4.4).

Meloxicam се елиминира изцяло посредством чернодробен метаболизъм, като приблизително 2/3 се метаболизира от цитохром (CYP) P450 изоензими (CYP 2C9, основен път и CYP 3A4, второстепенен път). Останалата 1/3 следва други начини на елиминиране, като пероксидазно окисление. При едновременното приложение на meloxicam и средства, за които е известно, че инхибират или се метаболизират от CYP 2C9 и / или CYP 3A4, трябва да се вземе предвид вероятността от фармакокинетични взаимодействия.

Фармакокинетични взаимодействия (ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на meloxicam):

Cholestyramine:

Елимирането на meloxicam е засилено от cholestyramine поради прекъсване на enteroхепаталната циркулация, така че клирънсът на meloxicam се повишава с 50%, а полуживотът намалява на 13 ± 3 часа. Това взаимодействие е от клинична значимост.

Антиациди, H₂-рецепторни агонисти (cimetidine, ranitidine), furosemide, beta-acetyldigoxin: Едновременната употреба с meloxicam не води до никакви клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Перорални антидиабетични лекарствени продукти: Не може да бъде изключена възможността от взаимодействия и такива пациенти трябва да бъдат строго проследявани и наблюдавани.



4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Инхибирането на синтеза на простагландини може нежелано да повлияе на бременността и/или ембриофеталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанни аборти и сърдечни малформации, след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез по време на ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1%, до приблизително 1.5%. Счита се, че рискът се повишава с увеличаване на дозата и продължителността на лечение. При животни, приложението на инхибитори на простагландиновия синтез води до повишаване на пре- и постимплантационните загуби и ембриофетална смъртност. В допълнение се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни на които са прилагани инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

По време на първия и втори триместър на бременността, meloxicam не трябва да се прилага, освен при ясна необходимост.

Ако meloxicam се използва от жени, правещи опити за забременяване или през първия и втори триместър на бременността, дозата трябва да бъде възможно най-ниска, както и продължителността на лечение, възможно най-кратка.

През последното тримесечие на бременността, употребата на някакъв инхибитор на синтезата на простагландини, може да изложи плода на:

- кардиопулмонарна токсичност на плода (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония),
- Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион; за майката и новороденото, в края на бременността;
- Възможно удължаване на времето на кърмене, антиагрегантен ефект може да настъпи дори при много ниски дози.



- Инхибиране на маточните контракции, водещо до забавено и удължено раждане.

Подобно на другите НСПВС, meloxicam е абсолютно противопоказан през последния триместър на бременността.

Кърмене:

НСПВС се екскретират в кърмата и поради това като предпазна мярка трябва да бъде избягвано приложението от кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху влиянието за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания, отчитащи влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите при които се проявява замаяност, вертиго, нарушения в зрението, включително замъглено зрение и други нарушения на централната нервна система трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подредени по честота, като се използва следната конвенция:

Много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10); нечести (> 1/1000, < 1/100); редки (> 1/10000, < 1/1000); много редки (< 1/10000):

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия

Нечести: нарушения в броя на кръвните клетки: левкоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза. Има изолирани съобщения за агранулоцитоза



при пациенти приемачи meloxicam и други лекарствени продукти с миелотоксичен потенциал, особено methotrexate.

Нарушения на имунната система:

Редки: анафилактични / анафилактоидни реакции

Психични нарушения:

Редки: нарушения в настроението, безсъние и кошмари

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие

Нечести: вертиго, тинитус, световъртеж

Редки: обърканост

Очни нарушения:

Редки: случаи на конюнктивит и нарушения на зрението, включително замъглено зрение.

Сърдечни нарушения:

Нечести: сърцебиене

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.4.).

Съдови нарушения:

Нечести: повишено кръвно налягане (виж точка 4.4.), зачервяване на лицето



Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Редки: Пациенти алергични към aspirin или други НСПВС могат да имат асматични пристъпи.

Стомашно-чревни нарушения:

Най-често наблюдавани нежелани събития са по естество стомашно-чревни. Могат да се проявят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога с фатален изход, особено в напреднала възраст (виж точка 4.4). След приложение са съобщавани гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит или болест на Крон (виж точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Чести: диспепсия, симптоми на гадене и повръщане, коремна болка, запек, метеоризъм, диария.

Нечести: стомашно-чревно кървене, пептични язви, езофагит, стоматит.

Редки: стомашно-чревна перфорация, гастрит, колит.

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: преходни нарушения във функционалните тестове на черния дроб (напр. повишени трансаминази или билирубин).

Редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: сърбеж, обрив

Нечести: уртикария

Много редки: синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза, ангиоедем, булозни реакции като еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност.



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: нарушения на лабораторните тестове за бъбречна функция (напр. повишени креатинин или урея).

Редки: бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4).

Общи нарушения и такива на мястото на приложение:

Чести: едем, включително едем на долните крайници.

4.9. Предозиране

Симптоми:

Симптомите, които следват остро предозиране с НСПВС обикновено се ограничават до летаргия, сънливост, гадене, повръщане, и болка в епигастриума, които като цяло са обратими с поддържащи средства. Може да се появи гастроинтестинално кървене. Тежко отравяне може да доведе до хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, респираторна депресия, кома, гърчове, сърдечносъдов колапс, и сърдечен арест. Анафилактичните реакции, съобщавани при лечебно прилагане на НСПВС, могат да се проявят и след предозиране.

Лечение:

Не е познат антидот на meloxicam и затова лечението на предозирането е симптоматично и поддържащо. Приложението на cholestyramine, 4g перорално, три пъти дневно, може да усилва елимирането на meloxicam. Антиацидите и H₂ – рецепторните антагонисти могат да бъдат използвани за лечение на тежки гастроинтестинални лезии. В случаите на остро предозиране се препоръчва стомашен лаваж, последван от активен въглен. Стомашният лаваж извършен след повече от час след предозиране има малка полза за лечението. Приложението на активен въглен се препоръчва за пациенти, които са 1-2 часа след предозиране. При съществено предозиране или пациенти с тежки симптоми, активният въглен може



да бъде даден повторно. Форсирана диуреза, алкализирание на урината, хемодиализа, или хемоперфузия могат да не са от полза поради високото свързване на meloxicam с протеините. След предозиране с НСПВС, пациентите трябва да се третират с симптоматични и поддържащи средства.

5. Фармокологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), оксиками
АТС код : M01AC 06

Meloxicam е НСПВС от групата на оксикамите, притежаващи аналгетично, противовъзпалително, и антипиретично действие.

Противовъзпалителната активност на meloxicam е доказана в класически модели на възпаление. Подобно на другите НСПВС, въпреки че точният механизъм на действие остава неизвестен, се знае че инхибирането на синтеза на простагландини, известни медиатори на възпалението, играе роля в противовъзпалителното действие.

In vivo meloxicam инхибира биосинтезата на простагландини много по-силно на мястото на възпаление, отколкото в стомашната мукоза или бъбреците. Това е свързано със селективно инхибиране на COX-2, в сравнение с COX-1. Опитът показва, че инхибирането на COX-2 довежда до терапевтичния ефект на НСПВЛП, докато инхибирането на COX-1 е отговорно за стомашните и бъбречни нежелани лекарствени реакции.



5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

След перорално приложение, meloxicam се резорбира добре от стомашночревния тракт, и има абсолютна бионаличност от около 89%.

Върхови плазмени концентрации се достигат в рамките на 7-8 часа след еднична орална доза, стационарни концентрации се достигат след 3-5 дневно приложение.

Еднократното дозиране през деня води до плазмени концентрации с относително малки peak-trough флукуации от 0.4 - 1.0 µg/ml за доза от 7.5 mg и 0.8 - 2.0 µg/ml за доза от 15 mg, съответно (C_{min} и C_{max} в стационарно състояние, съответно).

Продължителното лечение за периоди повече от една година води до подобни лекарствени концентрации на тези, наблюдавани веднага след достигане на стационарно състояние.

Скоростта на резорбция на meloxicam след перорално приложение не се повлиява от едновременния прием с храна.

Разпределение:

Свързването на Meloxicam с плазмените протеини, основно с албумин е високо (99%). Meloxicam пенетрира добре в синовиалната течност, за да даде концентрации половината от тези в плазмата. Обемът на разпределение е малък, средно 11 L. Интериндивидуалните вариации са в рамките на 30-40%.

Биотрансформация

Meloxicam претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм, основно чрез оксидация на метиловата група от тиазолиловия пръстен. Meloxicam се метаболизира почти напълно до четири фармакологично неактивни метаболита, които са идентифицирани в урината. Основният метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от дозата), се образува посредством окисление на междинния метаболит 5'-хидроксиметилмелоксикам, който също се екскретира, но в по-ниска степен (9% от дозата). Проведените in vitro проучвания предполагат, че CYP 2C9 играе важна



роля в този метаболитен път, с минимален принос на СУР 3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на изходното съединение зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16% и 4% от приложената доза.

Елиминиране

Екскрецията на приетата доза Meloxicam е 50% чрез урината, и 50% чрез фекалиите, основно като метаболити. По-малко от 3% от дневната доза, се излъчва като непроменен meloxicam в изпържненията, докато само следи от майчиното съединение се екскретират в урината. Средният елиминационен полуживот е приблизително 20 часа. Тоталният плазмен клирънс е около 8 ml/ минута.

Линейност / нелинейност:

Meloxicam показва линейна фармакокинетика в терапевтичния дозовия обхват 7.5mg-15mg, след перорално приложение.

Специфични популации

Чернодробна / бъбречна недостатъчност:

Нито чернодробна, нито бъбречна лека до умерена недостатъчност имат значим ефект върху фармакокинетиката на meloxicam. При терминална бъбречна недостатъчност имат повишен обем на разпределение, който да доведе до високи свободни концентрации на meloxicam и определената дневна доза от 7.5mg не трябва да бъде надвишавана (виж точка 4.2).

Напреднала възраст

Средният плазмен клирънс в стационарно състояние при лица в напреднала възраст е леко понижен, в сравнение с този, съобщаван при по-млади лица.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Meloxicam показва подобен токсикологичен профил като останалите НСПВС. Предклиничните проучвания с животни от два вида с хронично прилагане на високи дози доведоха до стомашночревни ерозии и улцерации, и бъбречна папиларна некроза.

Репродуктивните токсикологични проучвания при плъхове с перорално приложение показаха намаляване в броя на овулациите, инхибиране на имплантирането и ембриотоксични ефекти (повишена резорбция) с токсични за майката дозови нива от 1 mg/kg или по-високи. Тези дозови нива надвишават клиничната доза (7.5-15 mg) с коефициент от 10 до 5 пъти, изчислен за mg/kg от базовата доза (при човек с телесно тегло от 75kg).

В края на гестационния период, бяха открити общите за всички инхибитори на простагландиновия синтез описани вече фетотоксични ефекти.

In vitro и *in vivo* проучвания не са показали никакви доказателства за мутагенен или канцерогенен потенциал. Не е открит карциногенен риск за плъхове и мишки в дози много по-високи от клинично използваните.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Таблетките Melox 7.5mg съдържат:

Sodium citrate dihydrate

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Povidone

Crospovidone



Colloidal silicon dioxide

Magnesium stearate.

Таблетките Melox 15mg съдържат:

Sodium citrate dihydrate

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Povidone

Crospovidone

Colloidal silicon dioxide

Magnesium stearate

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на стайна температура (под 25°C), на защитено от влага и светлина място

6.5. Данни на опаковката

Таблетките са опаковани във блистери от поливинилхлорид/алуминиево фолио, с листовка за пациента и поставени в картонена вторична опаковка:



Melox 7.5mg: опаковка, съдържаща по 10 броя таблетки и по 30 броя таблетки

Melox 15mg: опаковка, съдържаща по 10 броя таблетки и по 20 броя таблетки.

6.6.Препоръки при употреба

Няма

7.Притежател на разрешението за употреба / производител

Medochemie Ltd, p.o box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

8.Регистрационен №

Melox 7.5 mg - №20050139

Melox 15 mg - №20050140

9.Дата на първо разрешение за употреба

Melox 7.5 mg - 08.03.2005

Melox 15 mg - 08.03.2005

10. Дата на частична ревизия на текста

Февруари 2007

