

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20050140
Разрешение №	ПРОДУКТА - 64228
ВГ/МА/МР	21-12-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мелокс 15 mg таблетки
Melox 15 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg мелоксикам (meloxicam).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка таблетка от 15 mg съдържа 37,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Мелокс 15 mg: светло жълти, кръгли, плоски таблетки с делителна черта едностранно и с диаметър 10,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Краткотрайно симптоматично лечение на обостряния на остеоартрит
- Дългосрочно симптоматично лечение на ревматоиден артрит или анкилозиращ спондилит.
- Мелокс е предназначен за възрастни и деца на възраст 16 години и повече.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общата дневна доза трябва да се приема еднократно.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза, за възможно най-кратък период от време (вижте точк 4.4). Нуждите на пациентите от симптоматично лечение и терапевтичния отговор трябва да се оценяват периодично, особено при пациенти с остеоартрит.

- Обостряния на остеоартрит: 7,5 mg дневно (половин таблетка Мелокс 15 mg). Ако е необходимо, при липса на подобрение, дозата може да бъде повишена до 15 mg дневно (една таблетка Мелокс 15 mg).
- Ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит: 15 mg дневно (една таблетка Мелокс 15 mg)
(вижте също точка „Специални популации“ по-долу).



В зависимост от терапевтичния отговор, дозата може да бъде намалена до 7,5 mg (половин таблетка Мелокс 15 mg).

Максималната препоръчителна дневна доза мелоксикам е 15 mg и не зависи от лекарствената форма.

ДА НЕ СЕ ПРЕВИШАВА ДОЗАТА ОТ 15 mg ДНЕВНО.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вижте точка 5.2)

Препоръчителната доза за дългосрочно лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти в старческа възраст е 7,5 mg дневно (вижте също точка 4.2 „Пациенти с повишен риск от нежелани реакции“ и точка 4.4).

Пациенти с повишен риск от нежелани реакции (вижте точка 4.4)

При пациенти с повишен риск от нежелани реакции, например анамнеза за стомашно-чревно заболяване или с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване, лечението трябва да се започне с доза от 7,5 mg дневно.

Бъбречно увреждане (вижте точка 5.2)

Това лекарство е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на диализа. (вижте точка 4.3).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, дозата не трябва да надвишава 7,5 mg дневно.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага намаляване на дозата (т.е. пациенти с креатининов клирънс над 25 ml/min).

Чернодробно увреждане (вижте точка 5.2)

Не се налага намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. (За пациенти със силно нарушена чернодробна функция вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Мелокс е противопоказан при деца и юноши под 16-годишна възраст (вижте точка 4.3).

Дозировката при юноши над 16 години е същата, като при възрастни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан в следните ситуации:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- трети триместър на бременността (вижте точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене);
- деца и юноши под 16 години;
- свръхчувствителност към вещества с подобно действие, например нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина. Мелоксикам не



трябва да бъде прилаган при пациенти с изяви симптоми на астма, назални полипи, ангиоедем или уртикария след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, поради риск от прояви на кръстосана чувствителност;

- анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предходно лечение с НСПВС;
- активна или анамнеза за повтаряща се пептична язва/ хеморагия (два или повече отделни епизода с доказана азвя или кървене);
- силно нарушена чернодробна функция;
- тежка бъбречна недостатъчност без диализа;
- стомашно-чревно кървене, анамнеза за мозъчно-съдово кървене или други нарушения, свързани с кървене;
- периперативна болка след аорто-коронарен байпас;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- редки наследствени заболявания, които може да са несъвместими с някои от помощните вещества (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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 точка 4.4 и гастроинтестинални и сърдечно-съдови рискове по-долу).

Препоръчаната максимална дневна доза не трябва да се превишава в случай на недостатъчен терапевтичен ефект и не трябва да се добавя допълнително НСПВС към лечението, тъй като това може да повиши токсичността, докато терапевтичното преимущество не е доказано. Едновременната употреба на мелоксикам с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

Мелоксикам не е подходящ за лечението на пациенти, нуждаещи се от облекчение на остра болка.

Клиничната полза от лечението трябва да се преосмисли при липсата на подобрение след няколко дни.

При анамнеза за езофагит, гастрит и/ или гастро-интестинална язва, трябва да се осигури тяхното пълно излекуване преди започване на лечение с мелоксикам. Периодично трябва да се следи за възможно възобновяване при пациенти, лекувани с мелоксикам, имащи анамнеза.

Гастроинтестинални ефекти

Както и при другите НСПВС, гастроинтестинално (ГИ) кървене, язва или перфорация, които може да са фатални, могат да се проявят във всеки момент от лечението, със или без предупредителни симптоми, или предшестващо сериозно гастро-интестинално нарушение.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация се повишава с увеличаване на дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена от хеморагии или перфорация (вижте точка 4.3), както и при по-възрастни пациенти. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза. Едновременно лечение с предпазни средства (например мизопростол или инхибитори на протонната помпа).



трябва да се обмисли при подобни пациенти, както и при пациенти, нуждаещи се от едновременно лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, с вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вижте точка 4.5 по-долу).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено пациенти в старческа възраст, трябва да съобщават за всякакви необичайни абдоминални симптоми (по-специално ГИ кървене), особено в началната фаза на лечението.

При пациенти, едновременно приемащи лекарства, които могат да увеличат риска от язва или кървене, като хепарин за терапевтично лечение или прилаган в гериатрията, антикоагуланти като варфарин, или други нестероидни противовъзпалителни средства, включително и ацетилсалицилова киселина, прилагана в дози ≥ 500 mg като еднократен прием или ≥ 3 g като обща дневна доза, не се препоръчва комбиниране с мелоксикам (вижте точка 4.5).

При поява на стомашно-чревно кървене или язва при пациенти, приемащи мелоксикам, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да се прилагат с внимание на пациенти с анамнеза за ГИ заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като възпалението при тези състояния може да се активира (вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

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 застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задържане на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Препоръчва се клинично наблюдение на кръвното налягане при пациенти в риск, преди лечението и особено при започване на лечение с мелоксикам.

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 мелоксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с мелоксикам само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (например хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Кожни реакции

Съобщава се за животозастрашаващи кожни реакции като Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза при употребата на мелоксикам. Необходимо е пациентите да бъдат предупредени за признаците и симптомите и внимателно наблюдавани за появата на такива кожни реакции. Рискът от поява на Синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза е най-висок през първите седмици от лечението. Ако са налице признаци или симптоми на токсична епидермална некролиза или Синдром на Стивънс-Джонсън (например прогресиращ кожен обрив, често с медури, мукозни лезии), лечението с мелоксикам трябва да се преустанови. Най-добри резултати в овладяването на Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза са



налице при ранното диагностициране и незабавно прекратяване на всяко подозирано лекарство. Ранното спиране на лечението е свързано с по-добра прогноза. Ако пациентът развие Синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза по време на приема на мелоксикам, този лекарствен продукт не трябва да се прилага отново на този пациент.

Има съобщения за случаи на фиксирана лекарствена ерупция (fixed drug eruption, FDE) при прием на мелоксикам.

Мелоксикам не трябва да се прилага отново при пациенти с анамнеза за FDE, свързана с мелоксикам. Възможно е да възникне кръстосана реактивност с други оксиками.

Параметри на чернодробната и бъбречната функция

Както при повечето НСПВС, рядко са съобщавани повишени нива на серумните трансаминази, повишен серумен билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и увеличаване на серумния креатинин и азота от уреята в кръвта, и други лабораторни нарушения. В повечето случаи това са били незначителни и преходни повишения над нормалните стойности. Ако промените са значителни или постоянни, лечението с мелоксикам трябва да бъде прекъснато и да бъдат проведени съответните изследвания.

Функционална бъбречна недостатъчност

Посредством инхибиране на вазодилатиращия ефект на бъбречните простагландини, НСПВС могат да предизвикат функционална бъбречна недостатъчност чрез намаляване на гломерулната филтрация. Този нежелан ефект е дозозависим. В началото на лечението или след увеличаване на дозата се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция, включително обема на диурезата, при пациенти със следните рискови фактори:

- пациенти в старческа възраст,
- съпстващо лечение с лекарства като ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, сартани, диуретици (вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие),
- хиповолемия (с различен произход),
- застойна сърдечна недостатъчност,
- бъбречна недостатъчност,
- нефротичен синдром,
- лупусна нефропатия,
- тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин <25 g/l или Child-Pugh score ≥ 10).

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

Дозата мелоксикам при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, не трябва да надвишава 7,5 mg. При пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение не се налага намаляване на дозата (например пациенти с креатининов клирънс по-висок от 25 ml/min).

Задържане на натрий, калий и вода

При приложение на НСПВС е възможно възникване на задръжка на натрий, калий и вода както и взаимодействие с натриуретичния ефект на диуретиците. Освен това може да се появи понижаване на антихипертензивния ефект на антихипертензивните лекарства. По



податливи пациенти вероятния резултат е задълбочаване или обостряне на сърдечна недостатъчност, хипертония или едем. За рискови пациенти се препоръчва клинично мониториране (вижте точки 4.2 и 4.3).

Хиперкалиемия

Хиперкалиемията може да се благоприятства при болни от диабет или при съпровождаща терапия, водеща до повишени нива на калий (вижте точка 4.5). В такива случаи трябва да се извършва редовно мониториране на нивата на калий.

Комбинация с пеметрексед

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, приемащи пеметрексед, мелоксикам трябва да бъде прекъснат най-малко за период от 5 дни преди приложението му, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед (вижте точка 4.5).

Други предупреждения и предпазни мерки

Пациенти в старческа възраст, слаби или немощни пациенти, обикновено понасят нежеланите лекарствени реакции по-трудно и такива болни трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Както и при другите НСПВС, лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, за които съществува по-голяма вероятност да страдат от нарушения на бъбречната, чернодробната или сърдечната функции. При пациентите в старческа възраст нежеланите лекарствени реакции на НСПВС могат да бъдат по-чести, особено гастроинтестинално кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вижте точка 4.2).

Мелоксикам, както и другите НСПВС, може да маскира симптомите на вече съществуващо инфекциозно заболяване.

Употребата на мелоксикам може да наруши женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които правят опити да заченат. По тази причина при жените, които имат затруднения да забременеят или провеждат изследвания за стерилитет, трябва да се прекрати употребата на мелоксикам.

Мелокс съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 m) на таблетка, т.е. се счита, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискове, свързани с хиперкалиемия

Определени лекарствени продукти или терапевтични групи могат да предизвикат хиперкалиемия: калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин-II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства, (нискомолекулни или нефракционирани) хепарини, циклоспорин, такролимус и триметоприм.

Възникването на хиперкалиемия може да зависи от наличието на взаимно свързани фактори. Този риск се повишава като горепосочените лекарствени продукти се приемат едновременно с мелоксикам.



Фармакодинамични взаимодействия

Други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина
Едновременното приложение (вижте точка 4.4) с други нестероидни противовъзпалителни средства, включително ацетилсалицилова киселина, прилагана в дози ≥ 500 mg като еднократен прием или ≥ 3 g като обща дневна доза) не се препоръчва.

Кортикостероиди (например глюкокортикоиди):

Едновременната употреба с кортикостероиди изисква внимание поради повишен риск от кървене или гастроинтестинална язва.

Антикоагуланти или хепарин

Съществува повишен риск от кървене, поради потискане на функциите на тромбоцитите и увреждане на лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника. НСПВС могат да повишат ефектите на антикоагулантите като варфарин (вижте точка 4.4). Едновременното приложение на НСПВС с антикоагуланти или хепарин, прилагани в гериатрията, или при терапевтични дози не се препоръчва (вижте точка 4.4).

В оставащите случаи на употреба (например профилактични дози) с хепарин е необходимо внимание, поради повишен риск от кървене.

Ако не може да бъде избегнато едновременното предписване на такива лекарствени продукти е необходимо внимателно мониториране на ефектите на антикоагулантите.

Тромболитици и антитромботични лекарства

Повишен риск от кървене, поради потискане на функциите на тромбоцитите и увреждане на лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs):

Повишен риск от стомашно-чревно кървене.

Диуретици, АСЕ инхибитори и ангиотензин-II рецепторни антагонисти

НСПВС могат да понижат ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарствени продукти. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (например, дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременната употреба с АСЕ инхибитори или ангиотензин-II рецепторни антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради това, при едновременното предписване трябва да се внимава, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на тяхната бъбречна функция след започване на съпътстващото лечение, и това да продължи да се извършва периодично (вижте точка 4.4).

Други антихипертензивни средства (напр. бета-блокери)

Както и за последните, може да настъпи понижаване на ефекта на бета-блокерите (поради инхибиране на простагландините, причиняващи вазодилатация).

Инхибитори на калциневрин (например циклоспорин, такролимус)

НСПВС могат да благоприятстват нефротоксичността на инхибиторите на калциневрин чрез медиаторните си ефекти върху бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение трябва да се измерва бъбречната функция. Препоръчва се



внимателно мониториране на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст.

Деферасирокс

Едновременното приложение на мелоксикам с деферасирокс може да повиши риска от възникване на стомашно-чревни нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на тези лекарствени продукти.

Фармакокинетични взаимодействия: ефект на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарства

Литий

Съобщавано е, че НСПВС повишават литиевите плазмени нива (поради намалената бъбречна екскреция на литий), които могат да достигнат токсични стойности. Не се препоръчва едновременната употреба на литий с НСПВС (вижте точка 4.4). Ако такава комбинация е наложителна, трябва внимателно да бъдат мониторирани литиевите плазмени концентрации при започване на лечението с мелоксикам, при определяне на дозировката му и при преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Метотрексат

НСПВС могат да намалят тубулната секреция на метотрексат и по този начин да повишат плазмената му концентрация. Поради тази причина при пациенти на високи дози метотрексат (над 15 mg седмично) не се препоръчва едновременното прилагане с НСПВС (вижте точка 4.4). Трябва да се има предвид риска от взаимодействие между НСПВС и метотрексат и при пациенти на ниски дози метотрексат, особено при тези с нарушена бъбречна функция. В случай, че е необходимо комбинирано лечение, трябва да се проследяват броят на кръвните клетки и бъбречната функция. Особено внимание се изисква в случай че НСПВС и метотрексат са приети в рамките на 3 дни, като в този случай плазмените нива на метотрексат може да се повишат и да причинят по-висока токсичност.

Въпреки че фармакокинетиката на метотрексат (15 mg седмично) не се повлиява значимо от едновременното лечение с мелоксикам, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се засили от лечението с НСПВС (вижте по-горе) (вижте точка 4.8).

Пеметрексед

При едновременната употреба на мелоксикам и пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min, приложението на мелоксикам трябва да бъде спряно най-малко за период от 5 дни преди приложението му, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед. Ако е необходимо комбинирането на мелоксикам и пеметрексед, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, особено за наличие на миелосуприя и стомашно-чревни нежелани реакции. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 45 ml/min), едновременното приложение на мелоксикам и пеметрексед не се препоръчва.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), дози от 15 mg мелоксикам могат да понижат елиминирането на пеметрексед и вследствие на това да увеличат появата на нежелани реакции, свързани с пеметрексед. Затова е необходимо повишено внимание, когато се прилага мелоксикам в доза 15 mg едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

Фармакокинетични взаимодействия: ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на мелоксикам



Холестирамин

Холестираминът ускорява елиминирането на мелоксикам чрез прекъсване на ентерохепаталната циркулация, така че клирънсът на мелоксикам се повишава с 50% и времето на полуживот намалява до 13 ± 3 часа. Това взаимодействие има клинична значимост.

Фармакокинетични взаимодействия: ефект на комбинация на мелоксикам и други лекарства върху фармакокинетиката

Перорални противодиабетни средства (сулфонилурейни средства, натеглинид)

Мелоксикам се елиминира почти напълно чрез чернодробен метаболизъм, като почти две трети се метаболитизират от цитохром (CYP) P450 ензими (CYP2C9 основен път и CYP3A4 минорен път), а една трета се метаболитизира по други пътища, като пероксидазна оксидация. Трябва да се има предвид възможността за фармакокинетично взаимодействие, когато се прилагат едновременно мелоксикам и лекарства, за които е известно, че се инхибират или метаболитизират от CYP2C9 и/или CYP3A4. Взаимодействия чрез CYP2C9 може да се очакват при комбинация с лекарствени продукти като перорални противодиабетни средства (сулфонилурейни средства, натеглинид), което може да доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства и на мелоксикам. Пациентите, които приемат едновременно мелоксикам и сулфонилурейни средства и натеглинид, трябва да се наблюдават внимателно за хипогликемия.

Не са открити клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия по отношение на едновременната употреба с антиациди, циметидит и дигоксин.

Педиатрична популация

Изпитвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може нежелано да повлияе на бременността и/или ембриофеталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и от сърдечни малформации гастросхиза след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в 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 дозата и продължителността на лечение. Прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез при животни води до повишаване на пре- и постимплантационните загуби и ембриофетална смъртност. В допълнение се съобщава повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които са прилагани инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на мелоксикам може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. В допълнение, има съобщения за стесняване на ductus arteriosus след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Поради това, през първия и втория триместър от бременността мелоксикам не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако мелоксикам се употребява, трябва да се



която се опитва да зачене, или през първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да бъде възможно най-ниска, а продължителността на лечение възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване/ затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония),
- бъбречна дисфункция (вижте по-горе);

Могат да изложат майката и плода в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се появи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на раждането (вижте точка 4.3 и точка 5.3).

Поради това, мелоксикам е противопоказан през третия триместър на бременността.

Кърмене

Известно е, че НСПВС преминават в кърмата, въпреки че няма такъв опит с мелоксикам при хора. Мелоксикам се открива в кърмата на кърмещи животни .

По тази причина употребата му не се препоръчва при кърмачки.

Фертилитет

Употребата на мелоксикам, както и на което и да е друго лекарство, за което е известно, че инхибира циклооксигеназата/ простагландиновия синтез, може да наруши женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които правят опити да забременеят. По тази причина при жените, които имат затруднения да забременеят или провеждат изследвания за стерилитет трябва да се обмисли прекратяване на употребата на мелоксикам.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, на базата на фармакодинамичния профил и съобщаваните нежелани лекарствени реакции, по-вероятно е мелоксикам да няма никакво или да оказва незначително влияние върху тези способности. Въпреки това, пациентите, при които се появят зрителни нарушения, включително замъглено виждане, световъртеж, сънливост, замаяност или други оплаквания от страна на централната нервна система, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Общо описание

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 точка 4.4).

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



Най-често наблюдаваните нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Могат да се появят пептична язва, перфорация или гастроинтестинално кървене, които понякога са фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.4). След употреба са съобщавани гадене, повръщане, диария, метеоризъм, констипация, диспепсия, болка в стомаха, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и Болест на Крон (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). С по-малка честота е наблюдаван гастрит.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs): докладвани са Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вижте точка 4.4).

Честотата на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, посочени по-долу се базира на съответната проява на съобщаваните нежелани реакции от 27 клинични изпитвания с продължителност на лечението най-малко 14 дни. Информацията се основава на клинични изпитвания, включващи 15 197 пациенти, които са приемали дози от 7,5 mg или 15 mg мелоксикам таблетки или капсули за период до една година.

Включени са нежелани лекарствени реакции, проявили се в резултат на съобщения, получени във връзка с употреба на продукта от пазара.

Нежеланите реакции са класифицирани според честотата, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

б) Таблица на нежеланите реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: промени в броя на кръвните клетки (включително в диференциалното броене на белите кръвни клетки), левкопения и тромбоцитопения.

Съобщавани са много редки случаи на агранулоцитоза (вижте точка в)).

Нарушения на имунната система

Нечести: алергични реакции, различни от анафилактични или анафилактоидни реакции.

С неизвестна честота: анафилактични реакции или анафилактоидни реакции.

Психични нарушения

Редки: промени в настроението, сънуване на кошмари

С неизвестна честота: чувство на обърканост, дезориентация.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяност, сънливост

Нарушения на очите

Редки: нарушения в зрението, включително замъглено зрение; конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж



Редки: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Редки: сърцебиене

Съобщавана е сърдечна недостатъчност, във връзка с лечение с НСПВС.

Съдови нарушения

Нечести: повишено кръвно налягане (вижте точка 4.4), зачервяване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: поява на астма при индивиди, алергични към аспирин или други НСПВС.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: стомашно-чревни нежелани събития като цяло, включващи диспепсия, гадене, повръщане, стомашна болка, констипация, метеоризъм, диария

Нечести: окултна или макроскопска гастроинтестинална хеморагия, стоматит, гастрит, оригване

Редки: колит, гастродуоденална язва, езофагит

Много редки: гастроинтестинална перфорация

С неизвестна честота: панкреатит.

Гастроинтестиналното кървене, язва или перфорация е възможно понякога да бъдат тежки и потенциално фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: нарушения на чернодробната функция (например повишени нива на трансаминазите или билирубин)

Много редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: ангиодем, пруритус, обрив

Редки: Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, уртикария

Много редки: булозен дерматит, еритема мултиформе

С неизвестна честота: реакции на фоточувствителност, фиксирана лекарствена ерупция (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задържа на натрий и вода, хиперкалиемия (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.5), абнормни параметри на бъбречната функция (повишен серумен креатинин и/или серумна урея).

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с рискови фактори (вижте точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: безплодие при жените, забавена овулация.

Общи нарушения и такива на мястото на приложение

Нечести: едем, включително едем на долните крайници.



в) Информация, характеризираща определени сериозни и/или често появяващи се нежелани реакции

Много редки случаи на агранулоцитоза са съобщавани при пациенти, лекувани с мелоксикам и други потенциални миелотоксични лекарства (вижте точка 4.5).

г) Нежелани реакции, които не са наблюдавани във връзка с продукта, но които като цяло са приети да се свързват с други съединения от този клас

Съобщавано е органно бъбречно увреждане, водещо до остра бъбречна недостатъчност: много редки случаи на интестициален нефрит, остра тубулна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София,
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на остро предозиране с НСПВС обикновено се ограничават до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и епигастрална болка, които в повечето случаи са обратими при съответните мерки. Може да се появи гастроинтестинално кървене. Тежко отравяне може да предизвика хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, респираторна депресия, кома, гърчове, сърдечно-съдов колапс и сърдечен арест. При терапевтично поглъщане на НСПВС са съобщавани анафилактичните реакции, които могат да се появят и след предозиране.

Лечение

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично лечение и да бъдат приложени някои общо подкрепящи мерки. В клинично изпитване е било установено, че перорална доза от 4 g холестирамин, приемана три пъти дневно, ускорява елиминирането на мелоксикам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероидни, Оксиками. АТС код : M01AC06

Мелоксикам е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) от класа на оксикамите, което има противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства.



Противовъзпалителната активност на мелоксикам е доказана при класически модели на възпаление. Както и при другите НСПВС, точният механизъм на действие остава неизвестен. Въпреки това съществува поне един общ начин на действие, характерен за всички НСПВС (включително мелоксикам): инхибиране на биосинтезата на простагландини – известни медиатори на възпалението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мелоксикам се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт, което рефлектира като висока абсолютна бионаличност от 90% след перорално приложение (капсули). Таблетките, пероралната суспензия и капсулите са биоеквивалентни.

След прилагане на единична доза мелоксикам, средните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа за суспензията и 5-6 часа за твърдите перорални форми (таблетки и капсули).

При прилагане на многократни дози, steady-state е постигнат за 3 до 5 дни.

Дозирането веднъж дневно довежда до средни плазмени концентрации на лекарството с относително по-малко отклонение на P/T концентрации в порядъка от 0,4 – 1,0 µg/ml за дози 7,5 mg и 0,8 - 2,0 µg/ml за дози 15 mg, съответно (съответно C_{min} и C_{max} steady-state). Средните максимални плазмени концентрации при steady-state се достигат в рамките на 5 до 6 часа за таблетките, капсулите и пероралната суспензия, респективно. Степента на абсорбиране на мелоксикам след перорално приложение не се променя при едновременно приемане на храна или употребата на неорганични антиацитиди.

Разпределение

Мелоксикам се свързва много здраво с плазмените протеини, основно с албумин (99%).

Мелоксикам прониква добре в синовиалната течност, за да даде концентрации приблизително половината от тези в плазмата.

Обемът на разпределение е малък, т.е. приблизително 11 L след интрамускулно или интравенозно приложение и показва индивидуални отклонения от порядъка на 7-20%.

Обемът на разпределение след прием на многократни перорални дози мелоксикам (7,5 mg до 15 mg) е около 16 L, с коефициенти на отклонение, вариращи от 11 до 32%.

Биотрансформация

Мелоксикам претърпява екстензивна чернодробна биотрансформация.

В урината се откриват четири различни метаболита на мелоксикам, всички от които са фармакодинамично неактивни. 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 CYP2C9 играе важна роля в този метаболитен път, с минимален принос на CYP3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на пациента зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16% и 4% от приложената доза.

Елиминиране

Мелоксикам се екскретира основно под формата на метаболити, които се откриват в еднаква степен в урината и фекалиите. По-малко от 5% от дневната доза се екскретира непроменена във фекалиите и само следи от непроменено количество се екскретира в урината.



Средният елиминационен полуживот варира между 13-25 часа след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение. Общият плазмен клирънс е около 7-12 ml/min след еднократни дози, приложени перорално, интравенозно или ректално.

Линейност / нелинейност

Мелоксикам показва линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов диапазон 7,5 mg до 15 mg след перорално или интрамускулно приложение.

Специфични популации

Пациенти с чернодробна / бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на мелоксикам не се повлиява съществено нито от чернодробна, нито от лека до умерено тежка бъбречна увреда. Пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане са имали значително по-висок общ лекарствен клирънс. Намалено свързване с белтъците се наблюдава при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При терминална бъбречна недостатъчност повишаването на обема на разпределение може да доведе до по-висока концентрация на свободен мелоксикам. (вижте точка 4.2 и точка 4.3)

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст от мъжки пол проявяват подобни фармакокинетични параметри в сравнение с тези при млади индивиди от мъжки пол. Пациентите в старческа възраст от женски пол са показали по-високи AUC стойности и по-дълъг елиминационен полуживот в сравнение с тези при млади пациенти от двата пола.

Средният плазмен клирънс при steady-state при пациенти в напреднала възраст е малко по-нисък от този, който се съобщава при по-младите пациенти (вижте точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклинични изпитвания при повтарящи се високи дози, при два животински вида е установено, че токсикологичният профил на мелоксикам е идентичен с този на другите НСПВС: гастроинтестинални язви и ерозии, бъбречна папиларна некроза.

Репродуктивните проучвания с перорални дози при плъхове показват намаляване на броя на овулациите и инхибиране на имплантирането и ембриотоксични ефекти (повишена резорбция) при токсични за майката дозови нива от 1 mg/kg или по-високи. Изпитвания за токсичността върху възпроизводството на плъхове и зайци не показват тератогенност до перорални дози от 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци.

Изследваните 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 75 kg). Фетотоксичният ефект в края на бременността, изразен при всички инхибитори на простагландиновия синтез е описан. Неклиничните изследвания показват, че мелоксикам не може да бъде открит в кърмата на животни. Не са открити данни за мутагенен ефект *in vitro*, нито *in vivo*. Няма открит карциногенен риск при плъхове и мишки при дози значително надвишаващи клиничните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Мелокс 15 mg таблетки съдържат: натриев цитрат дихидрат, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от поливинилхлорид/ алуминиево фолио
Мелокс 15 mg е наличен в опаковки, съдържащи 10 или 20 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20050140

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 март 2005 г.

Дата на последно подновяване: 09 септември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2023

