

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕЛОКСИКАМ ДАНСОН 7,5 mg таблетки

MELOXICAM DANHSON 7,5 mg tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2025217
Разрешение №	69237 / 27-06-2025
3G/MA/MP	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 7,5 mg мелоксикам (meloxicam).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат 27,9 mg в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Жълти, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна, с диаметър 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Мелоксикам Дансон е предназначен за приложение при възрастни и юноши на възраст над 16 години за:

- краткосрочно симптоматично лечение на изострен остеоартрит;
- дългосрочно симптоматично лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда с възможно най-ниската ефективна доза и да бъде с възможно най-кратка продължителност с оглед избягване или намаляване на риска от нежелани реакции.

Терапевтичният отговор и необходимостта от промяна в размера на дневната доза е необходимо да бъдат оценявани периодически.

Дозировка

Изострен остеоартрит – дневна доза 7,5 mg, която може да бъде повишена до 15 mg при липса на подобрение.

Ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит – дневна доза 15 mg. В зависимост от постигнатия терапевтичен отговор дневната доза може да бъде намалена до 7,5 mg.

Максималната дневна доза от 15 mg не трябва да бъде превишавана.

Пациенти в старческа възраст и пациенти с повишен риск от нежелани лекарствени реакции
Препоръчваната дневна доза за дългосрочно лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит е 7,5 mg. Пациентите с повишен риск от нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат наблюдавани.



анамнеза за стомашно-чревна заболяване или с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване) трябва да започват лечение с прием на дневна доза 7,5 mg (виж точка 4.4.).

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, дневната доза не трябва да надвишава 7,5 mg.

Мелоксикам е противопоказан за приложение при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на хемодиализа (виж точка 4.3).

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

Нарушена чернодробна функция

Не се налага намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане приложението на мелоксикам е противопоказано (вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Лекарственият продукт е противопоказан при деца и юноши на възраст под 16 години (вижте точка 4.3).

Дозировката при юноши на възраст над 16 години е аналогична на тази при възрастни.

Начин и продължителност на приложение

Таблетката се приема с вода или друга течност през устата по време на хранене. Дневната доза се приема еднократно.

Продължителността на приложение и размера на дневната доза зависи от тежестта на клиничната симптоматика, като е необходима периодична преоценка на режима на приложение.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към мелоксикам или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- свръхчувствителност към други лекарства от групата на НСПВС и ацетилсалицилова киселина;
- анамнестични данни за аналгетична астма или реакции на свръхчувствителност към аналгетици, антипиретици или НСПВС (пациенти, реагиращи с бронхоспазм или други анафилактични реакции като уртикария, ринит, назална полипоза, ангиоедем);
- анамнеза за гастро-интестинално кървене или перфорации, свързани с предишно лечение с НСПВС;
- анамнеза за повтаряща се или активна в момента пептична язва/хеморагия (два или повече отделни епизода с доказана язва или кървене);
- тежко нарушена чернодробна функция;
- тежка бъбречна недостатъчност без диализа;
- активно гастро-интестинално кървене, анамнеза за мозъчно-съдово кървене или други състояния или заболявания, свързани с кървене;
- тежка сърдечна недостатъчност;



- деца и юноши на възраст под 16 години;
- трети триместър на бременността.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат редуцирани чрез използване на най-ниската ефективна доза, с която се постига контрол на клиничните симптоми и възможно най-краткия срок на приложение.

Препоръчваната максимална дневна доза не трябва да бъде превишавана поради отсъствие на очаквания терапевтичен ефект, а добавянето на други НСПВС към лечението е нежелателно, поради повишаване на токсичността и недоказаното терапевтично преимущество. Едновременното приложение на мелоксикам с НСПВС, вкл. COX-2 селективни инхибитори, трябва да се избягва.

Мелоксикам не е подходящ за овладяване на остра болка; клиничната полза от продължаване на лечението при липса на подобрение трябва да бъде преоценена.

При анамнестични данни за езофагит, гастрит и/или гастроинтестинална язва е необходимо да се осигури тяхното пълно излекуване преди започване на лечението с мелоксикам, а в неговия ход следва да се проследява за възможен рецидив на тези заболявания.

Гастро-интестинални ефекти

Подобно на другите НСПВС, лечението с мелоксикам може да предизвика гастро-интестинално кървене, язва или перфорации, в някои случаи с фатален изход. Тези нежелани реакции могат да се проявят във всеки момент в хода на лечението със или без предшестващи симптоми или сериозно гастро-интестинално заболяване.

Рискът от нежелани гастро-интестинални реакции (кървене, язва или перфорация) се повишава с повишаване на дозата при пациенти с анамнестични данни за язва, особено усложнена с хеморагия или перфорация, както и при лицата в старческа възраст. При тези категории пациенти е необходимо лечението да започне с възможно най-ниската ефективна дневна доза.

Едновременният прием с мизопропрост или инхибитори на протонната помпа трябва да се обмисли при тези групи пациенти, както и при тези, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които могат да повишат риска от гастро-интестинални нежелани ефекти (виж точка 4.5).

Повишено внимание е необходимо при пациенти, едновременно приемащи лекарства, които могат да повишат риска от язва или кървене (хепарин, варфарин и други антикоагуланти, други НСПВС, ацетилсалицилова киселина приемана във високи дози, предназначена за лечение на възпаление ≥ 500 mg като еднократен прием или ≥ 3 g като обща дневна доза). Комбинирането приложение на мелоксикам с лекарства от посочените групи не се препоръчва.

Пациентите с анамнеза за гастро-интестинална токсичност, както и тези в старческа възраст следва да бъдат инструктирани да съобщават веднага за всякакви необичайни абдоминални симптоми, особено в началната фаза на лечението. При клинични признаци или подозрение за гастро-интестинално кървене или развитие на язва лечението с мелоксикам трябва да бъде прекратено незабавно.

НСПВС, вкл. мелоксикам трябва да се прилагат внимателно при пациенти с анамнеза за гастро-интестинално заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), поради риск от активизиране на заболяването.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти



Пациентите с хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, поради повишен риск от развитие на отоци и задържане на течности следва да бъдат наблюдавани. Препоръчително е регулярно мониториране на стойностите на артериалното налягане при пациенти с повишен риск, преди и особено след започване на лечение с мелоксикам.

Данни от клинични и епидемиологични проучвания сочат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишение на риска от артериални тромботични събития (миокарден инфаркт или инсулт). Липсват достатъчно данни, които да обосновават изключването на такъв риск за мелоксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена ИБС, заболявания на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с мелоксикам след внимателна преценка на съотношението полза/риск. Такава преценка се налага особено преди предприемане на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития като хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене.

Кожни реакции

Има съобщения за развитие на животозастрашаващи кожни реакции при лечение с мелоксикам (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), като рискът от поява на такива е по-висок през първите седмици от началото на лечението (вж. точка 4.8).

Необходимо е пациентите да бъдат информирани за признаците и симптомите на кожните реакции и при съмнение или поява на такива лечението да бъде преустановено незабавно (ранното спиране на лечението е с по-добра прогноза) и да бъде потърсена своевременно лекарска помощ.

При поява на клинична симптоматика е необходимо прекратяване приема на мелоксикам и предприемане на интензивно лечение.

Има съобщения за случаи на фиксирана лекарствена ерупция (FDE) при прием на мелоксикам. Продуктът не трябва да се прилага отново при пациенти с анамнеза за FDE, SJS, TEN свързани с прием на мелоксикам.

Възможна е кръстосана реактивност с други оксиками.

Бъбречна и чернодробна функция

Подобно на другите НСПВС, има съобщения за повишение на стойностите на серумните трансаминази, серумния билирубин и други лабораторни показатели на чернодробната функция, както и увеличаване на серумния креатинин, уреята, както и други отклонения в клинично-лабораторните показатели при лечение с мелоксикам. Обичайно се касае за редки, незначителни или преходни нарушения. В случай, че са налице клинично значими и персистиращи отклонения, приемът на мелоксикам следва да бъде преустановен.

Функционална бъбречна недостатъчност

НСПВС могат да доведат до развитие на функционална бъбречна недостатъчност, поради инхибиране на вазодилатиращия ефект на бъбречните простагландини, вследствие на което да настъпи намаляване на гломерулната филтрация. Тази нежелана реакция е доза-зависима. При инициране на лечението или след увеличаване на дневната доза се препоръчва мониториране на диурезата и бъбречната функция при пациенти със следните рискови фактори:

- старческа възраст;
- съпътстващо лечение, включващо ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, сартани, диуретици (вижте точка 4.5);
- хиповолемия с различен произход;
- застойна сърдечна недостатъчност;
- бъбречна недостатъчност;



- нефротичен синдром;
- лупусна нефропатия;
- тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин $< 25 \text{ g/l}$ или Child-Pugh скор ≥ 10).

Има съобщения за редки случаи на интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна некроза или нефротичен синдром, свързани с прием на НСПВС.

Дневната доза мелоксикам при болни с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа не трябва да надвишава $7,5 \text{ mg}$. При пациенти с леко до средно бъбречно нарушение не се налага намаляване на дозата (креатининов клирънс $> 25 \text{ ml/min.}$).

Задръжка на натрий, калий и вода

Лечението с НСПВС може да доведе до задръжка на натрий, калий и вода, както и е възможно взаимодействие с натриуретичния ефект на диуретиците. Възможно е и намаляване на ефекта на антихипертензивните средства, което може да предизвика влошаване или обостряне на сърдечна недостатъчност, хипертония или едем. Клинично мониториране се препоръчва при рискови пациенти (вижте точки 4.2 и 4.3).

Хиперкалиемия

Възможно е развитие на хиперкалиемия при пациенти със захарен диабет или такива приемащи лекарства, водещи до повишаване нивата на калия в кръвта, което налага тяхното редовно мониториране (вижте точка 4.5).

Едновременно приложение с пеметрексед

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, приемащи пеметрексед, приемът на мелоксикам трябва да се прекъсне за поне 5 дни преди, в деня на и най-малко 2 дни след приложението на пеметрексед (вж. точка 4.5).

Други

При пациентите в старческа възраст, или в „увредено общо състояние“, обикновено нежеланите лекарствени реакции са по-тежки, което налага внимателното мониториране на тези категории болни.

Пациентите в старческа възраст, поради това, че съществува по-голяма вероятност от съпътстващи нарушения в бъбречната, чернодробната и сърдечна функция, следва да бъдат внимателно проследявани, поради повишен риск от развитие на нежелани реакции и вероятност те да протекат по-тежко. Честотата и тежестта на нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт като кървене и перфорация са по-значими, като в някои случаи могат да бъдат фатални (вижте точка 4.2).

Приемът на НСПВС, вкл. мелоксикам може да маскира симптомите на съществуващо инфекциозно заболяване.

Приемът на мелоксикам може да доведе до нарушение на женския фертилитет, поради което не се препоръчва прием при жени, които правят опити да забременеят. При жени, които имат затруднения при забременяване или провеждат изследвания за стерилитет, приложението на мелоксикам следва да бъде прекратено (вижте точка 4.6).

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от $1,17 \text{ mg}$ натрий в една таблетка, т.е. може да се счита, че практически не съдържа натрий.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискове свързани с хиперкалиемия

Повишен риск от хиперкалиемия е налице при едновременно приложение на мелоксикам със следните групи лекарствени продукти:

- калиеви соли;
- калий-съхраняващи диуретици;
- АСЕ-инхибитори;
- ангиотензин II рецепторни антагонисти;
- НСПВС;
- нискомолекулни и нефракционирани хепарини;
- циклоспорин;
- такролимус;
- триметоприм.

Фармакодинамични взаимодействия

Други НСПВС и ацетилсалицилова киселина

Не се препоръчва едновременното приложение с други НСПВС и ацетилсалицилова киселина, прилагана с цел купиране на възпаление в дози ≥ 500 mg като еднократен прием или ≥ 3 g като обща дневна доза (вижте точка 4.4).

Кортикостероиди

Не се препоръчва едновременното приложение с кортикостероиди поради повишен риск от гастро-интестинално кървене или развитие на язва.

Антикоагуланти и хепарин

Налице е повишен риск от кървене, свързан с потискане функцията на тромбоцитите и потенциално увреждане лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника. Известно е, че НСПВС могат да усилят ефектите на варфарин и директни тромбинови инхибитори (дабигатран) или инхибитори на фактор Ха (напр. аписабан) (вижте точка 4.4). Едновременното приложение на НСПВС и антикоагуланти или хепарин не се препоръчва особено при пациенти, третирани с хепарин в терапевтични дози, особено такива в старческа възраст.

При клинично обоснована нужда от едновременно приложение е необходимо особено внимание, поради повишения риск от кървене и внимателно мониториране на ефекта на антикоагулантите. Това се отнася и за случаите при които, хепарин се прилага с профилактична цел при пациенти приемащи мелоксикам. При невъзможност да се избегне подобна комбинация трябва да се контролират показателите на коагулацията.

Тромболитици и антитромботични лекарства

Налице е повишен риск от кървене, свързан с потискане функцията на тромбоцитите и увреждане лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)

Повишен риск от гастро-интестинално кървене.

Диуретици, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-II рецепторни антагонисти

НСПВС е възможно да понижат ефекта на диуретиците и лекарствата за лечение на хипертония. При пациенти с компрометирана бъбречна функция (дехидратирани пациенти или такива в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и ангиотензин-II рецепторни антагонисти с СОХ-инхибитори може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, вкл. остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Предвид това, едновременното приложение на НСПВС, вкл. мелоксикам и лекарствата за лечение на хипертония следва да се избягва или пациентите трябва да бъдат внимателно хидратирани, а бъбречната им функция редовно мониторирана (вижте точка 4.4).



Други антихипертензивни средства (напр. бета-блокери)

Поради инхибиране на простагландините, отговорни за предизвикване на вазодилатация, е възможно понижаване ефекта на бета-блокери и други антихипертензивни средства.

Инхибитори на калциневрин (циклоспорин, такролимус)

НСПВС могат да усилят нефротоксичността на инхибиторите на калциневрин, поради ефектите си върху бъбречните простагландини. При едновременно приложение на лекарства от тези терапевтични групи е необходимо адекватно и регулярно мониториране на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст.

Деферасирокс

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

Фармакокинетични взаимодействия: ефекти на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарства

Литий

Има съобщения, че НСПВС водят до повишение на плазмените концентрации на лития, вследствие намаляване на бъбречната му екскреция, което да доведе до литиева интоксикация, поради което едновременното приложение не се препоръчва (вижте точка 4.4). При клинична необходимост от едновременно приложение е необходимо мониториране на литиевите плазмени концентрации преди, в хода и след преустановяване на лечението с мелоксикам.

Метотрексат

НСПВС могат да намалят тубулната секреция на метотрексат, като по този начин да доведат до повишаване на плазмените му концентрации, поради което при пациенти, приемащи високи дози метотрексат (повече от 15 mg/седмично) едновременната употреба с НСПВС не е препоръчителна (вж. точка 4.4).

Рискът от взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва да се има предвид и при пациенти, третирани с ниска доза метотрексат, особено при такива с увредена бъбречна функция. В случай на комбинирано лечение е необходимо проследяване на броя кръвни клетки и бъбречната функция. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на НСПВС и метотрексат в рамките на 3 дни, като в този случай плазмените нива на метотрексат могат да се повишат и да доведат до повишена токсичност. Въпреки че фармакокинетиката на метотрексат (15 mg/седмично) не се повлиява значително от съпътстващо лечение с мелоксикам, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се усили при прием на НСПВС (вижте точка 4.8).

Пеметрексед

При едновременна употреба на мелоксикам с пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min, прилагането на мелоксикам трябва да бъде преустановено за 5 дни преди, в деня на и 2 дни след приложението на пеметрексед. Ако е необходима комбинация от мелоксикам с пеметрексед, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено за прояви на миелосупресия и стомашно-чревни нежелани реакции. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 45 ml/min) не се препоръчва едновременното приложение на мелоксикам с пеметрексед.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), дози от 15 mg мелоксикам могат да намалят елиминирането на пеметрексед и следователно да повишат риска от появата на нежелани реакции от страна на пеметрексед. Следователно необходимо е внимание при прилагане на 15 mg мелоксикам едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

Фармакокинетични взаимодействия: ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на мелоксикам



Холестирамин

Холестирамин ускорява елиминирането на мелоксикам чрез прекъсване на enteroхепаталната циркулация, така че клирънсът на последния се увеличава с 50%, а полуживотът намалява до 13 ± 3 часа. Това взаимодействие е от клинично значение.

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

Мелоксикам се елиминира почти изцяло чрез чернодробна биотрансформация, от която приблизително две трети се медира от цитохром CYP P450 свързаните ензими (основен път свързан с CYP 2C9 и второстепенен път свързан с CYP 3A4) и една трета от други пътища, като пероксидазно окисление. Потенциалът за фармакокинетично взаимодействие трябва да се вземе предвид, когато мелоксикам и лекарства, за които е известно, че инхибират или се метаболизират от CYP 2C9 и/или CYP 3A4, се прилагат едновременно.

Перорални антидиабетни средства (сулфанилурейни производни, натеглинид)

Взаимодействия чрез CYP 2C9 могат да се очакват в комбинация с лекарствени продукти като перорални антидиабетни средства (сулфанилурейни производни, натеглинид), което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства и мелоксикам. Пациенти, приемащи мелоксикам едновременно със сулфанилурейни производни или натеглинид трябва внимателно да бъдат проследявани за прояви на хипогликемия.

Не са открити клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на антиациди, циметидин и дигоксин с мелоксикам.

Педиатрична популация

Изпитвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на синтеза на простагландини може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио - феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания сочат за повишен риск от спонтанен аборт, сърдечна малформация и гастрошизис след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез в ранната бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1%, до приблизително 1,5%. Смята се, че риска нараства с увеличаване на дозата и продължителността на терапията. Доказано е, че прилагането на инхибитор на синтеза на простагландин при животни води до повишена пред и след имплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. Освен това се наблюдава повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови при животни, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенезата.

Приложението на мелоксикам след 20-та седмица на бременността може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса, което обикновено настъпва непосредствено след започване на приема и обикновено има обратим характер след преустановяването му. След експозиция с мелоксикам в продължение на няколко дни след 20-та гестационна седмица следва да се обмисли антенатално проследяване за развитие на олигохидрамнион, като при установяване на такъв приемът на мелоксикам следва да се преустанови.

Мелоксикам не трябва да се прилага през първия и втория триместър на бременността, освен ако това не е абсолютно необходимо. Ако мелоксикам се приема от жена, опитваща се да забременее, или през първия и втория триместър на бременността, размерът на приложената доза трябва да се поддържа възможно най-нисък, а продължителността на лечението възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността приложението на всички инхибитори на простагландини може да доведе до:



Фетус:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамниоза.

Майка и новородено в края на бременността:

- възможно удължаване на времето на кървене вследствие на антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което може да доведе до забавено или продължително раждане.

Предвид горе-посоченото, мелоксикам е противопоказан през третия триместър на бременността (вижте точка 4.3).

Кърмене

Въпреки че няма специфичен опит с мелоксикам при хора, известно е, че НСПВС преминават в майчиното мляко, поради което приложението не се препоръчва при жени, които кърмят.

Фертилитет

Употребата на мелоксикам, както при всяко лекарство, за което е известно, че инхибира синтеза на простагландини, може да доведе до увреждане на фертилитета при жени, поради което лечение с мелоксикам не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат затруднения със забременяването или които са подложени на изследване на безплодие, трябва да се обмисли прекратяване приема на мелоксикам.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичния профил и съобщените нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на мелоксикам, е вероятно Мелоксикам Дансон да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, в случаите при които се появят зрителни нарушения, включително замъглено зрение, замаяност, сънливост, световъртеж или други нарушения на централната нервна система, лицата, приемащи мелоксикам е препоръчително 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 лечение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (виж точка 4.4).

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

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Докладвани са случаи на пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, които могат да имат фатален изход, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). Гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозни лезии на стомашно-чревния тракт, екзацербация на колит и болест на Crohn (вижте точка 4.4) са докладвани след приложението на мелоксикам; в по-редки случаи се съобщава за развитие на гастрит.



Тежки кожни нежелани реакции (SCARs): докладвани са случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (вижте точка 4.4).

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, представени по-долу, се основават на съответните случаи на съобщени нежелани събития в 27 клинични изпитвания с продължителност на лечението най-малко 14 дни. Информацията се основава на клинични проучвания, включващи 15 197 пациенти, които са били лекувани с дневни перорални дози от 7,5 или 15 mg мелоксикам за период до една година.

Нежелани лекарствени реакции, които докладвани чрез съобщения във връзка с прилагането на наличен на пазара лекарствен продукт също са включени.

б) Таблично представяне

Следната терминология е използвана при класифицирането на нежеланите реакции по отношение на тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA SOC/честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Промени в броя на кръвните клетки (вкл. диференциално броене на белите клетки), левкопения, тромбоцитопения
Много редки	Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Нечести	Алергични реакции, различни от анафилактични или анафилактоидни реакции
С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции
Психични нарушения	
Редки	Промени в настроението, кошмари
С неизвестна честота	Обърканост, дезориентация
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Нечести	Замайване, сънливост
Нарушения на очите	
Редки	Нарушения в зрението, вкл. замъглено зрение, конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Редки	Шум и бучене в ушите
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърцебиене Има съобщения за сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС
Съдови нарушения	



Нечести	Повишение на артериалното налягане (вижте точка 4.4), зачервяване
Много редки	Риск от артериални тромботични нарушения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Развитие на астма при индивиди, алергични към аспирин или други НСПВС
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диспепсия, гадене, повръщане, стомашна болка, запек, метеоризъм, диария
Нечести	Окултна или макроскопска гастро-интестинална хеморагия, стоматит, гастрит, оригване
Редки	Колит, гастро-дуоденална язва, езофагит
Много редки	Гастро-интестинална перфорация
С неизвестна честота	Панкреатит
	Гастро-интестиналното кървене, язва или перфорация е възможно понякога да бъдат с тежко протичане и с потенциално фатален изход, особено при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.4).
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Нарушения на чернодробната функция (напр. повишени нива на трансаминазите или билирубин)
Много редки	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Ангиедем, пруритус, обрив
Редки	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, уртикария
Много редки	Булозен дерматит, еритема мултиформе
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Задръжка на натрий и вода, хиперкалиемия (вижте точка 4.4), повишени нива на серумния креатинин и/или серумна уремия
Много редки	Остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с рискови фактори (вижте точка 4.4)



Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
С неизвестна честота	Женско безплодие, забавена овулация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Оток, вкл. оток на долните крайници

в) *Информация, характеризираща определени сериозни и/или често възникващи нежелани реакции*

Налице са съобщения за много редки случаи на агранулоцитоза при пациенти, лекувани с мелоксикам и други потенциално миелотоксични лекарства (вижте точка 4.5).

г) *Нежелани реакции, които не са наблюдавани във връзка с прием на продукта, но които са общоприети да се свързват с прием на други съединения от този клас*

Органично бъбречно увреждане, което вероятно води до остра бъбречна недостатъчност: много редки случаи на интерстициален нефрит, остра тубулна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза (вж. 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:

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

4.9. Предозиране

Симптоми

Симптомите след остро предозиране с НСПВС обикновено са ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и епигастрална болка, които обикновено са обратими след прилагане на поддържащо лечение. Възможна е поява на стомашно-чревно кървене.

Клиничната симптоматика на масивното тежко отравяне включва хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, респираторна депресия, кома, конвулсии, сърдечно-съдов колапс и сърдечен арест.

Съобщава се за анафилактични реакции при прием на НСПВС в терапевтични дози, които могат да се наблюдават и след предозиране.

Лечение

Прилага се симптоматично и поддържащо лечение. В хода на клинично изпитване е било установено, че холестирамин, приложен в перорална доза от 4 g трикратно дневно, ускорява елиминирането на мелоксикам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Нестероидно противовъзпалително средство, Оксиками.
АТС код - M01AC06

Механизъм на действие

Мелоксикам е НСПВС от класа на оксикамите. Инхибира COX-1 и COX-2, което води до намален синтез на простагландини, които обикновено медираат болката и възпалението. Тъй като простагландините сенсibiliзират невронните рецептори за болка, инхибирането на техния синтез води до аналгетични и възпалителни ефекти. Мелоксикам преференциално инхибира COX-2, но също така проявява известна активност срещу COX-1, причинявайки стомашно-чревно дразнене.

Фармакодинамични ефекти

Мелоксикам оказва противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект. Тъй като мелоксикам инхибира предимно COX-2, се смята, че оказва по-слабо стомашно-чревно дразнене в сравнение с други НСПВС.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мелоксикам се абсорбира в значителна степен в стомашно-чревния тракт след перорално приложение, което води до висока бионаличност - приблизително 90%.

След приложение на еднократна перорална доза средните максимални плазмени концентрации се достигат в интервал от 5-6 часа след приема.

При многократно дозиране, steady-state концентрации се достигат в рамките на 3 до 5 дни. Еднократното дневно приложение създава средна лекарствена плазмена концентрации с относително малка максимална флукуация в диапазона от 0,4 - 1,0 µg/ml за дози от 7,5 mg и 0,8 - 2,0 µg/ml за дози от 15 mg, съответно (C_{min} и C_{max} в стационарно състояние, съответно).

Степента на абсорбция на мелоксикам след перорално приложение не се променя от съпътстващия прием на храна или употребата на неорганични антиацитиди.

Разпределение

Мелоксикам се свързва в значителна степен с плазмените протеини, предимно с албуминната фракция (99%). Мелоксикам прониква в синовиалната течност, създавайки концентрации приблизително 1/2 от тези в плазмата.

Обемът на разпределение е нисък, т.е. 11 l след i.m. или i.v. приложение и показва междуиндивидуални вариации от порядъка на 7 - 20%. Обемът на разпределение след прилагане на многократни перорални дози мелоксикам (7,5 до 15 mg) е около 16 l с коефициенти на вариация от 11 до 32%.

Биотрансформация

Мелоксикам претърпява екстензивна биотрансформация в черния дроб. Четири различни метаболита са идентифицирани в урината, които всички са фармакодинамично неактивни. Основният метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от дозата), се образува чрез окисление на междинен метаболит 5'-хидроксиметилмелоксикам, който също се екскретира в по-малка степен (9% от дозата). Ин витро проучвания показват, че CYP 2C9 играе важна роля в този метаболитен път, с малко участие на CYP 3A4 изоензим. Пероксидазната активност на индивида вероятно е отговорна за образуването на другите два метаболита, които представляват 16% и 4% от приетата доза, съответно.

Елиминиране

Мелоксикам се екскретира предимно под формата на метаболити и се открива в еднаква степен в урината и изпражненията. По-малко от 5% от дневната доза се екскретира в непроменен вид с изпражненията, докато само следи от изходното съединение се екскретират с урината. Средният елиминационен полуживот варира между 13 и 25 часа след перорално, i.m. и i.v. приложение. Тоталният плазмен клирънс е около 7 - 12 ml/min след приложение на еднократна доза, приложени перорално, интравенозно или ректално.



Линейност/нелинейност

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

Специални популации

Пациенти с чернодробна/бъбречна недостатъчност

Нито чернодробната, нито леката до умерена бъбречна недостатъчност имат съществен ефект върху фармакокинетиката на мелоксикам. При пациенти с умерено бъбречно увреждане е налице значително по-висок общ клирънс на лекарството. Намалено свързване с протеините се наблюдава при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При терминална бъбречна недостатъчност, увеличаването на обема на разпределение може да доведе до по-голяма концентрация на свободен мелоксикам (вижте точки 4.2 и 4.3).

Старческа възраст

Пациентите мъже в старческа възраст показват подобни средни фармакокинетични параметри в сравнение с тези на млади мъже. При жени в старческа възраст се наблюдават по-високи AUC-стойности и по-дълъг полуживот на елиминиране в сравнение с тези на млади индивиди от двата пола. Средният плазмен клирънс в стационарно състояние при пациенти в старческа възраст е малко по-нисък от отчетения за по-млади индивиди (вижте точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания е установено, че токсикологичният профил на мелоксикам е идентичен с този на НСПВС: стомашно-чревни язви и ерозии, бъбречна папиларна некроза при високи дози по време на хронично приложение при два вида животни.

Репродуктивни проучвания проведени при плъхове, третирани перорално, показват намаляване броя на овулациите и инхибиране на имплантациите и ембриотоксични ефекти (увеличаване на резорбциите) при токсични за майката дози от 1 mg/kg и по-високи. Изследвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не показват данни за тератогенност след третиране с перорални дози от 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци.

Изследваните дозови нива надвишават клиничната доза при хора (7,5-15 mg) с фактор от 10 до 5 пъти, изчислен на база mg/kg за човек с тегло 75 kg. Описани са фетотоксични ефекти в края на бременността, наблюдавани за всички инхибитори на синтеза на простагландини.

Неклиничните проучвания показват, че мелоксикам може да се открие в млякото на кърмещи животни.

Не са намерени доказателства за мутагенен ефект в *in vitro* или *in vivo* изследвания. Не е открит канцерогенен риск при плъхове и мишки, третирани с дози, много по-високи от тези, използвани в клиничната практика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев цитрат

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена

Картофено нишесте

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C в оригиналната опаковка

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Десет броя таблетки в блистер от PVC/PVdC/Al фолио.

2 (два) блистера по 10 броя таблетки, заедно с листовка, се поставят в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не са известни.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ДАНСОН-БГ ООД
ул. „Отец Паисий“ № 26
2400 гр. Радомир
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2025

