

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Melox 7.5 mg
Melox 15 mg

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

Краткотрайно симптоматично лечение на обострен остеоартрит, продължително симптоматично лечение на ревматоиден артрит (хроничен полиартрит), и симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев).

4.2. Дозировка и начин на приложение

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 (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. 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. 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.

Пациенти в старческа възраст:

Препоръчителната доза за продължително лечение при пациенти в старческа 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:

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. Диурезата и бъбречната функция трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечение с meloxicam (виж “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

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”).

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.

- Остра пептична язва, или анамнеза за рекурентна пептична язвена болест.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа.
- Цереброваскуларно кървене, гастроинтестинално кървене или други нарушения, свързани с кървене.
- Деца под 12-годишна възраст
- 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. При пациенти, лекувани с meloxicam, с анамнеза за тези заболявания трябва да се отдели рутинно внимание на възможността от повторна изява на тези състояния.

При пациенти със стомашночревни симптоми или анамнеза за стомашночревно заболяване трябва да се прави проследяване за храносмилателните смущения, особено стомашночревното кървене.

Както и с другите НСПВС, гастроинтестинално кървене, или улцерация, и/или перфорация са съобщавани във всяка фаза на лечението с meloxicam, в редки случаи водещи до фатален изход. Тези последствия могат да се появят с или без някакви предупредителни симптоми, и при пациенти с или без предишна анамнеза за сериозни гастроинтестинални нарушения. Пациентите в старческа възраст като цяло имат по-сериозни последствия от гастроинтестиналното кървене или гастроинтестиналната улцерация и/или перфорация.

В редките случаи на стомашночревно кървене или улцерация, проявили се при пациенти на лечение с meloxicam, лекарственият продукт трябва незабавно да се прекрати.

В случаите на поява тежки кожни или лигавични нежелани лекарствени реакции, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с meloxicam. При НСПВС, включително оксикамите, е известна възможната поява на тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност, които са тежки и животозастрашаващи.

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

Както при повечето други НСПВС, има случайни съобщения за повишени нива на серумните трансминази, серумния билирубин, и другите параметри на чернодробната функция, повишение на серумния креатинин и кръвната урея, и

нарушения на други лабораторни тестове. В повечето случаи, това са били транзиторни и незначителни нарушения. Ако такива промени са значителни или постоянни, meloxicam трябва да се спре и и да бъдат проведени съответните клинични изследвания.

НСПВС могат да причинят задръжка на натрий, калий и вода, и да интерферират с натриуретичния ефект на диуретиците. Това може да доведе до последващо обостряне на състоянието при пациентите със сърдечна недостатъчност или хипертония.

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 старческа възраст, пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност, цироза, нефротичен синдром, или бъбречна недостатъчност. По подобен начин са застрашени и пациентите, претърпели голяма хирургична интервенция, довела до хиповолемия или тези на терапия с диуретици. По време на лечението с meloxicam, трябва внимателно да бъдат мониторираны диурезата и бъбречната функция (виж също "Дозировка и начин на приложение").

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

Да не се използва от жени в репродуктивна възраст, които имат намерение да забременяват, поради обратимо потискане на фертилитета, характерно за всички НСПВС.

Ако има недостатъчна терапевтична ефективност, не трябва да бъдат превишавани препоръките за дневните дози. Не трябва да се добавят допълнителни НСПВС, тъй като може да се повиши токсичността, и да не се постигне терапевтична ефективност.

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:

Други НСПВС, високи дози салицилати: Поради синергичен ефект, рискът от стомашночревна язва и/или стомашночревно кървене се увеличава, когато се прилагат съвместно няколко НСПВС.

Litium: Кръвните нива на литий се увеличават от НСПВС, поради намалената бъбречна екскреция на литий. Следователно литиевите нива могат да станат токсични, поради което нивата на литий в кръвта трябва да се проследяват в началото на лечението, при определяне на дозата и при спиране на meloxicam.

Перорални антикоагуланти, ticlopidine, парентерално хепарин: Поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашночревната лигавица, съществува повишен риск от кървене. В случай че, употребата на такава комбинация е неизбежна, ефектът на антикоагулантите трябва да бъде стриктно проследяван.

Високи дози methotrexate, 15mg / седмично или повече: НСПВС намаляват бъбречния клирънс на methotrexate, което води до повишена хематологична токсичност на methotrexate. Въпреки че, не е потвърдена причинна връзка има съобщение за агранулоцитоза при пациенти лекувани 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).

Едновременното приложение на meloxicam с лекарствените продукти подробно изложени в тази секция изисква внимание:

Cyclosporin: НСПВС могат да засилят нефротоксичността на cyclosporin поради медираните от бъбречните простагландини ефекти. По време на комбинираното лечение трябва да бъде проследявана бъбречната функция.

Диуретици: Лечението с НСПВС води до понижена синтеза на бъбречни простагландини с последваща намалена гломерулна филтрация, водеща до повишен риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти. Употребата на meloxicam и диуретици означава, че е важно да се осигури адекватно хидратиране на пациента и да се мониторира бъбречната функция при започване на такова лечение.

Ниски дози methotrexate, по-малки от 15mg / седмично: НСПВС намаляват бъбречния клирънс на methotrexate, което води до повишена хематологична токсичност на methotrexate. Броят на кръвните клетки трябва да се мониторира всяка седмица през първите няколко седмици от такова комбинирано лечение. При пациенти в старческа възраст и такива с лека бъбречна недостатъчност, се изисква засилено проследяване и близко наблюдение.

Pentoxifylline: Съществува повишен риск от кървене и общият клиничен преглед и проверка на времето на кървене трябва да са с по-голяма честота.



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:

Антихипертензивни лекарствени продукти (β-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, диуретици): Лечението с НСПВС инхибира синтеза на простагландини и може да доведе до намаление на антихипертензивния ефект.

Вътрематочни изделия: Съществува риск от нарушена ефективност и може да се изискват допълнителни предпазни мерки.

Тромболитици: Съществува повишен риск от кървене.

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.

Други лекарствени взаимодействия:

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

Cholestyramine: Елимирането на meloxicam е засилено поради свързването в храносмилателния тракт.

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:

При проучвания с животни са съобщени летални ефекти за фетуса при употреба на дози по-високи от тези прилагани клинично.

Препоръчително е употребата на meloxicam да се избягва по време на бременност.

През последното тримесечие на бременността, употребата на някакъв инхибитор на синтеза на простагландини, води до кардиопулмонарна токсичност на плода, белодробна хипертония и преждевременно затваряне на ductus arteriosus и до бъбречна токсичност. Също могат да бъдат инхибирани маточните контракции и, при животни това е свързано с повишена честота на случаите с дистокия и забавено 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 отбягвано приложението от кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху влиянието за шофиране и работа с машини

Пациентите могат да със сънливост, вертиго, нарушения в зрението, и други нарушения на централната нервна система по време на лечение с meloxicam (виж Нежелани лекарствени реакции). Пациентите е необходимо да бъдат предупредени за възможността от такива ефекти, и посъветвани, ако се появят такива нарушения, да не шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сърдечно-съдови: Едем, оток на долните крайници, повишено кръвно налягане (виж “Специални предупреждения и предпазни мерки”), палпитации и зачервяване.

Централна нервна система: Могат да се появят сънливост, главоболие, замаяност, тинитус, и световъртеж. Редки случаи на обърканост, нарушения в настроението, безсъние и кошмари.

Дерматологични: Съобщения за кожен обрив, сърбеж, уртикария, и реакции на фоточувствителност. Много рядко, мултиформна еритема, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, или други булозни реакции.

Храносмилателна система: Коремни болки, запек, диария, диспепсия, флатуленция, гадене, езофагит, стоматит, и повръщане могат да се проявят. Редки случаи на пептични язви, перфорация или стомашночревно кървене, понякога тежки, особено в старческа възраст (виж също “Специални предупреждения и предпазни мерки”). Съобщения за редки случаи на гастрит и колит.

Пикочополова система: Могат да са нарушени тестовете за бъбречна функция като повишени креатинин или урея. Много рядко е наблюдавана и остра бъбречна недостатъчност.

Хемопоетична система: При пациенти, приемащи meloxicam съобщения за нарушения в броя на кръвните клетки, някои от които свързани с лечението; анемия, левкоцитопения, и тромбоцитопения. Има изолирани съобщения за

агранулоцитоза при пациенти приемачи meloxicam и други лекарствени продукти с миелотоксичен потенциал.

Черен дроб: Могат да се проявят преходни нарушения на чернодробните тестове, като повишени нива на билирубина и трансаминазите.

Имунологични: Редки съобщения на ангиоедем, и анафилактични или анафилактоидни реакции.

Дихателна система: Пациенти алергични на aspirin или други НСПВС могат да имат асматични пристъпи.

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

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. Анафилактоидните 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 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, алкализизиране на урината, хемодиализа, или хемоперфузия могат да не са от полза поради високото свързване на meloxicam с протеините.

5. Фармокологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

АТС код : M01AC 06

Meloxicam е НСПВС от групата на оксикамите, притежаващи аналгетично, противовъзпалително, и антипиретично действие. 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 терепевтичния ефект на НСПВЛП, докато инхибирането на COX-1 е отговорно за стомашните и бъбречни нежелани лекарствени реакции.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, meloxicam се резорбира добре от стомашночревния тракт, и има абсолютна бионаличност от около 90%. Върхови плазмени концентрации се достигат в рамките на 7-8 часа след еднична орална доза, steady state концентрации се достигат след 3-5 дневно приложение. Плазмените концентрации са пропорционални на дози над дозовия обхват 7.5mg-15mg. Meloxicam пенетрира добре в синовиалната течност, за да даде концентрации половината от тези в плазмата.

Свързването с плазмените протеини, основно с албумин е високо, 99%.

Meloxicam претърпява екстензивен метаболизъм, основно чрез оксидация на метиловата група от тиазолиловия пръстен. Meloxicam се метаболизира почти напълно до четири фармакологично неактивни метаболита. 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 CYP 3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на пациента зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16% и 4% от приложената доза. Екскрецията на приетата доза е 50% чрез урината, и 50% чрез фекалиите, основно като метаболити, и само около 3% от дозата, се излъчва като непроменен meloxicam.

Средното време на полуелиминиране е приблизително 20 часа. Средният плазмен клирънс е около 8ml/ минута, и клирънса спада при възрастни. Meloxicam има нисък обем на разпределение, около 11l, въпреки че има значителни междуиндивидуални различия. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност

имат повишен обем на разпределение и определената дневна доза от 7.5mg не трябва да бъде надвишавана.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Meloxicam показва подобен токсикологичен профил като останалите НСПВС. Предклиничните проучвания с животни с хронично прилагане на високи дози доведоха до стомашночревни ерозии и улцерации, и бъбречна папиларна некроза. В зависимост от вида на животните, нетоксичните дози бяха 3-10 пъти по-високи от клинично прилаганите.

Репродуктивните токсикологични проучвания при животни показаха фетотоксични ефекти при дози значително превишаващи тези прилагани клинично. В края на гестационния период, бяха открити общите за всички инхибитори на простагландиновия синтез фетотоксични ефекти, кардиопулмонарни и бъбречни токсични ефекти.

In vitro и *in vivo* проучвания не са показали никакви доказателства за мутагенен или канцерогенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Таблетките Melox 7.5mg съдържат sodium citrate, lactose, microcrystalline cellulose, anhydrous silica, povidone, crospovidone, magnesium stearate

Таблетките Melox 15mg съдържат sodium citrate, lactose, microcrystalline cellulose, anhydrous silica, povidone, crospovidone, 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 №

9.Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на частична ревизия на текста

Април 2002