

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

MELOX FORT (МЕЛОКС ФОРТЕ) 15 mg таблета.

2. СОСТАВ

Секоја таблета содржи 15 mg мелоксикам.

Екципиенси: лактоза, анхидрирана 54.35 mg.

За комплетна листа на екципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Светло жолти округли таблети засечени од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

- Краткотраен симптоматски третман на егзацербации на остеоартрози,
- Долготраен симптоматски третман на ревматоиден артритис или анкилозен спондилитис.

4.2 Дозирање и начин на примена

За перорална употреба.

Вкупната дневна доза треба да се зема како единечна доза, со вода или друга течност, за време на оброк.

Несаканите реакции може да се минимизираат со употреба на најниски ефективни дози и најкратко време на изложување потребни за контролирање на симптомите (Дел 4.4). Потребите на пациентите за симптоматско ослободување и одговор на терапијата треба да се реevalуира периодично, особено кај пациенти со остеоартритис.

- Егзацербации на остеоартритис: 7.5mg/ден (половина таблета од 15 mg).
Ако е неопходно, дозата може да се зголеми до 15mg на ден (една таблета од 15 mg).

- Ревматоиден артритис, анкилозирачки спондилитис: 15mg/ден (една таблета од 15 mg). (види во дел "Специјални популации").
Според терапевтскиот одговор, дозата може да се редуцира до 7.5mg/ден (половина таблета од 15 mg).

НЕ ЈА НАДМИНУВАЈТЕ МАКСИМАЛНАТА ПРЕПОРАЧЕНА ДНЕВНА ДОЗА НА ЛЕКОТ ОД 15MG.



A handwritten signature in blue ink, located to the right of the official stamp.

Специјални популации

Постари пациенти и пациенти со зголемен ризик за несакани реакции (Дел 5.2).
Препорачана доза за долготраен третман на ревматоиден артритис и анкилозирачки спондилитис кај постари пациенти е 7,5mg на ден. Третманот треба да започне со 7,5mg на ден кај пациенти со зголемен ризик за несакани реакции (Дел 4.4).

Бубрежна слабост (Дел 5.2).

Кај пациенти на дијализа со тешка бубрежна слабост, дозата не треба да надмине 7,5mg на ден.

Не е потребна редукција на дозата кај пациенти со благо до средно бубрежно оштетување (пр. пациенти со креатинин клиренс поголем од 25ml/min). (За пациенти со тешка бубрежна слабост кои не се на дијализа, Дел 4.3).

Хепатална инсуфициенција

Не е потребна редукција на дозата кај пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција. (За пациенти со сериозно оштетена хепатална функција, Дел 4.3).

Деца и адолесценти

МЕЛОКС таблети се контраиндицирани кај деца и адолесценти помлади од 16 години (Дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

Овој лек е контраиндициран во следниве состојби:

- трет трисеместар од бременост (Дел 4.6 „Бременост и доење“),
- деца и адолесценти помлади од 16 години,
- ако сте алергични (преосетливи) на мелоксикам или на некои од екипиенсите на лекот или преосетливост на препарати со слична активност, пр. НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина; Мелоксикам не треба да се дава кај пациенти кои развиваат знаци на астма, назални полипи, ангионеуротски едем или уртикарија по администрација на ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ.
- историја на гастроинтестинално крварење или перфорација, поврзани со претходна НСАИЛ терапија;
- активен или историја на рекурентен пептичен улцер / хеморагија (улцерации или крварења што се јавиле барем двапати);
- сериозно оштетена хепатална функција;
- пациенти со сериозно намалена бубрежна функција кои не се на дијализа;
- гастроинтестинално крварење, историја на цереброваскуларно крварење или други утврдени крварења;
- тешка срцева слабост.

4.4 Специјални мерки на претпазливост и предупредување

Несаканите реакции може да се минимизираат со употреба на најниски ефективни дози и најкратко време на изложување потребни за контролирање на симптомите (Дел 4.2 и гастроинтестинален и кардиоваскуларен ризик, подолу)



Препорачаната максимална дневна доза не треба да се надминува во случај на нецелосен терапевтски ефект и не треба да се додаваат дополнителни НСАИЛ во третманот, бидејќи може да се зголеми токсичноста, а терапевтската корист сеуште не е докажана. Треба да се избегнува истовремена употреба на мелоксикам со НСАИЛ, вклучувајќи циклооксигеназа-2 селективни инхибитори.

Мелоксикам не е погоден за третман на пациенти со акутна болка.

Доколку не дојде до подобрување на состојбата за неколку дена, клиничкиот бенефит од третманот треба да се преиспита.

Во случај на историја на езофагитис, гастритис и/или пептичен улцер, потребно е да се потврди нивно целосно заздравување пред да се започне со третман со мелоксикам. Потребно е следење на состојбата кај овие пациенти за да не дојде до повторување на симптомите.

Гастроинтестинални ефекти

Гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација кои може да бидат фатални, се утврдени при третман со НСАИЛ во било кој период од третманот, со или без знаци на предупредување или претходна историја со сериозни гастроинтестинални ефекти.

Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозите на НСАИЛ, кај пациенти со историја на улцер, особено ако се комплицирани со хеморагија или перфорација (Дел 4.3) и кај постари пациенти. Кај овие пациенти третманот треба да започне со најниски терапевтски дози. Комбинирана терапија со протективни лекови (пр. мисопростол или инхибитори на протонска пумпа) треба да се примени кај овие пациенти и кај пациенти кои истовремено употребуваат ниски дози на ацетилсалицилна киселина или други лекови кои го зголемуваат ризикот од гастроинтестинално крварење (види подолу и дел 4.5).

Пациенти со историја на гастроинтестинална токсичност, особено повозрасни пациенти може да опишат невообичаени абдоминални симптоми (особено гастроинтестинално крварење) посебно во иницијалните фази на третманот.

Потребна е внимателност кај пациенти кои истовремено употребуваат лекови кои го зголемуваат ризикот од улцерации или крварења како хепарин, антикоагуланси како варфарин или други нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози ($\geq 1\text{g}$ како единечна доза или $\geq 3\text{g}$ како вкупна дневна доза) (Дел 4.5).

Доколку се појави гастроинтестинално крварење или улцерација кај пациенти кои употребуваат мелоксикам, третманот треба да се прекине.

НСАИЛ треба со внимателност да се даваат кај пациенти со историја на гастроинтестинални болести (улцеративен колитис, Сроhnова болест) бидејќи може да дојде до егзацербација на симптомите (Дел 4.8 - несакани ефекти).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти



Handwritten signature and the number 3.

Соодветен мониторинг е потребен кај пациенти со историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева слабост. Задршка на течности и едем се утврдени при употреба на НСАИЛ.

Се препорачува клинички мониторинг на крвниот притисок кај пациенти со зголемен ризик, особено за време на иницијативниот третман со мелоксикам.

Клиничките студии и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на НСАИЛ, вклучувајќи и мелоксикам (особено во повисоки дози и подолг период) може да се поврзани со малку зголемен ризик од артеријални тромботични ефекти (пр. инфаркт на миокард или мозочен удар). Нема доволно податоци за да се исклучи ризикот при употреба на мелоксикам.

Пациенти со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост, утврдена исхемија на срце, периферна артеријална болест и/или цереброваскуларна болест, треба да се третираат со мелоксикам само по внимателно разгледување. Внимателност е потребна и кај пациенти со ризик фактори за кардиоваскуларно заболување, пред да се започне со долготраен третман (пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење).

Кожни ефекти

Сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, многу ретко се утврдени при употреба на НСАИЛ (види дел 4.8). Пациентите се со најголем ризик во почеток на третманот. Појава на реакции во најголем број случаи се јавува во првиот месец од третманот со мелоксикам. Терапијата треба да се прекине при појава на првите знаци на кожен осип, мукозни лезии или други знаци на преосетливост.

Параметри на хепарна и ренална функција

Како и со останатите НСАИЛ, утврдено е повремено зголемување на нивото на серумски трансаминази, серумски билирубин или други хепарни функционални параметри, како и зголемување на серумскиот креатинин и уреа азот во крвта и други лабораториски нарушувања. Промените најчесто се транзиторни и занемарувачки. Доколку некое нарушување е значајно или перзистентно, администрацијата на мелоксикам треба да се стопира и состојбата темелно да се испита.

Функционална бубрежна слабост

НСАИЛ преку инхибирање на вазодилаторниот ефект на реналните простагландини, може да индуцираат функционална ренална слабост со редуцирање на гломерулалната филтрација. Овој несакан ефект е дозно зависен. Во почеток на третманот, или по зголемување на дозата, потребно е внимателно пратење на диурезата и реналната функција, кај пациенти со следниве ризик фактори:

- постари пациенти,
- истовремена употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, сартани, диуретици (види дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции),
- хиповолемија (без разлика на причината),
- конгестивна срцева слабост,
- ренална слабост,



[Handwritten signature]

- нефротичен синдром,
- лупус нефропатија,
- тешка хепатална дисфункција (серумски албумин $<25\text{g/l}$ или Child-Pugh вредност ≥ 10).

Во ретки случаи, НСАИЛ може да предизвика интестинален нефритис, гломерулонефритис, ренална медуларна некроза или нефротичен синдром.

Дозата на мелоксикам кај пациенти во терминална фаза на бубрежна слабост кои се на дијализа, не треба да биде поголема од 7.5mg . Не е потребна редукција на дозата кај пациенти со слаба до умерена бубрежна слабост (пр. пациенти со креатинин клиренс поголем од 25ml/min).

Задршка на натриум, калиум и вода

Индукција на задршка на натриум, калиум и вода и интерференција со натриуретичните ефекти на диуретиците може да се јави при употреба на НСАИЛ. Освен тоа, може да се јави намалување на антихипертензивниот ефект на антихипертензивните лекови (Дел 4.5). Кај ризичните пациенти може да се јави преципитација или егзацербација на едем, срцева слабост или хипертензија. Потребен е клинички мониторинг кај пациентите со зголемен ризик (Дел 4.2 и 4.3).

Хиперкалемија

Хиперкалемијата може да се јави кај пациенти со дијабетес или при истовремена употреба на лекови кои ја зголемуваат калемијата (Дел 4.5). Во такви случаи, се препорачува регуларен мониторинг на нивоата на калиум.

Други мерки на претпазливост и предупредувања

Несаканите реакции најчесто се слабо толерирани кај повозрасни пациенти, истоштени или слаби лица, кои бараат посебен мониторинг. Повозрасните пациенти се со зголемен ризик за појава на несакани реакции при употреба на НСАИЛ, особено гастроинтестинално крварење и перфорација кои може да бидат фатални (Дел 4.2).

Мелоксикам, како и другите НСАИЛ може да ги маскира симптомите на инфективното заболување.

Употребата на мелоксикам, како и другите лекови кои ја инхибираат синтезата на циклооксигеназа / простагландин, може да ја намалат плодноста и не се препорачува негова употреба кај жени кои сакаат да зачат. Кај жени кои имаат проблеми со зачнување или кои се испитуваат на инфертиленост, треба да се разгледа прекин на третманот со мелоксикам (види дел 4.6).

МЕЛОКС таблетите содржат лактоза. Препаратот е контраиндициран за пациенти со редок наследен проблем на галактоза нетолерантност, недостаток на Lapp лактаза или глукоза-галактоза малабсорпција.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни пациенти.

Фармакодинамски интеракции



[Handwritten signature]
5

Други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и ацетилсалицилна киселина $\geq 3g/d$:

Комбинација (Дел 4.4) со други нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози ($\geq 1g$ како единечна доза или $\geq 3g$ како вкупна дневна доза) не се препорачува.

Кортикостероиди (пр. глюкокортикоиди):

Потребна е внимателност при истовремена употреба со кортикостероиди, поради зголемен ризик за крварење или гастроинтестинална улцерација.

Антикоагуланс или хепарин администриран кај стари лица или во куративни дози:

Може да се зголеми ризикот за крварење преку инхибиција на тромбоцитната функција и оштетување на гастродуоденална мукоза. НСАИЛ може да го зголеми ефектот на антикоагулансите, како варфарин (Дел 4.4). Истовремена употреба на НСАИЛ со антикоагуланси или хепарин, администрирани кај геријатриски пациенти или во куративни дози, не се препорачува (Дел 4.4).

Во останатите случаи на употреба на хепарин, потребна е претпазливост поради зголемениот ризик за крварења.

Доколку е невозможно да се избегне давањето на оваа комбинација, потребно е внимателно следење на протромбинското време кај овие пациенти.

Тромболитици и антикоагуланси

Зголемен ризик за крварење, преку инхибиција на тромбоцитната функција и оштетување на гастродуоденалната мукоза.

Селективни серотонин "reuptake" инхибитори

Зголемен ризик за гастроинтестинално крварење.

Диуретици, АКЕ инхибитори и Ангиотензин II антагонисти:

НСАИЛ може да го редуцира ефектот на диуретици и други антихипертензивни лекови. Кај некои пациенти со компромитирана ренална функција (пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со компромитирана ренална функција), коадминистрација на АКЕ инхибитор или Ангиотензин II антагонисти и агенси кои ја инхибираат циклооксигеназата, може да резултира со влошување на реналната функција, вклучувајќи можна акутна бубрежна слабост, која вообичаено е реверзибилна. Комбинацијата треба да се администрира со внимателност, особено кај повозрасни пациенти. Пациентите треба адекватно да се хидрираат и повремено потребно е следење на бубрежната функција (Дел 4.4).

Други антихипертензивни лекови (пр. бета-блокатори):

Може да се јави намалување на антихипертензивниот ефект на бета-блокаторите (поради инхибиција на простагландините и нивниот вазодилататорен ефект).

Инхибитори на калцинеурин (пр. циклоспорин, такролимус):

Нефротоксичноста на инхибиторите на калцинеурин може да се зголеми со употреба на НСАИЛ преку ефектите посредувани од реналните простагландини. Се препорачува внимателно пратење на бубрежната функција, особено кај постари пациенти.

Интраутерини помагала



Handwritten signature and the number 6.

Утврдено е дека НСАИЛ ја намалуваат ефикасноста на интраутерините помагала. Намалување на ефикасноста на интраутерините помагала поради употреба на НСАИЛ е претходно утврдено, но се потребни дополнителни испитувања.

Фармакокинетски интеракции: влијание на мелоксикам на фармакокинетиката на други лекови

Литиум:

НСАИЛ го зголемува нивото на литиум во плазма (преку намалување на реналната екскреција на литиум), кои може да достигнат токсични нивоа. Истовремена употреба на литиум и НСАИЛ не се препорачува (Дел 4.4). Доколку комбинацијата е неопходна, внимателно треба да се следат нивоата на литиум во плазма за време на иницијација, прилагодување и прекинување на третманот со мелоксикам.

Метотрексат:

НСАИЛ може да ја редуцира тубуларната секреција на метотрексат, со што се зголемува концентрацијата на метотрексат во плазма. Не се препорачува истовремена употреба на НСАИЛ кај пациенти кои примаат високи дози на метотрексат (повеќе од 15mg неделно) (Дел 4.4).

Ризикот за интеракција помеѓу НСАИЛ и метотрексат, треба да се разгледа и кај пациенти кои примаат ниски дози метотрексат, особено кај пациенти со ослабена бубрежна функција. Во случај на комбиниран третман, треба да се следи бројот на крвни клетки и реналната функција.

Претпазливост е потребна кога истовремено се даваат метотрексат и НСАИЛ во тек на 3 дена, при што плазматските нивоа на метотрексат може да се покачат и да предизвикаат зголемена токсичност.

Иако фармакокинетиката на метотрексат (15mg/неделно) не е зафатена при истовремена употреба на мелоксикам, треба да се земе во предвид дека хематолошката токсичност на метотрексат може да се потенцира со НСАИЛ (Дел 4.8).

Фармакокинетски интеракции: влијание на други лекови на фармакокинетиката на мелоксикам

Холестирамин:

Холестирамин ја забрзува елиминацијата на мелоксикам преку намалување на ентерохепатичната циркулација, поради што клиренсот на мелоксикам се зголемува за 50% и полуживотот опаѓа до 13 ± 3 часа. Оваа интеракција има клиничко значење.

Не се утврдени клинички значајни фармакокинетски лек - лек интеракции при истовремена употреба со антациди, циметидин и дигоксин.

4.6 Бременост и доење

Фертилност

Употребата на мелоксикам, како и други лекови кои ја инхибираат циклооксигеназа / простагландин синтезата, може да ја намалат плодноста на жената и не се препорачува негова употреба кај жени кои се обидуваат да



забременат. Кај жени кои имаат проблем да забременат или се испитуваат за плодноста, треба да се разгледа прекинување на третманот со мелоксикам.

Бременост

Инхибиција на простагландин-синтезата може негативно да влијае на бременоста и/или ембрио-феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од пометнување, кардијална малформација и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландин во раната бременост. Ризикот од појава на кардиоваскуларна малформација е 1-1,5%, а се зголемува пропорционално на дозата и времето на терапија. Кај животни, администрација на простагландин синтетеза инхибитори доведува до зголемен ризик од губење на плодот пред и по имплантација и ембрио-фетална леталност. Зголемената инциденца од одредени малформации, вклучувајќи кардиоваскуларни, се јавиле кај животни третирани со простагландин синтетеза инхибитори за време на органогенезата.

За време на првиот и вториот трисеместар од бременоста, мелоксикам не треба да се дава, освен ако е неопходно. Ако мелоксикам се дава кај жени кои се обидуваат да зачат или за време на првиот или вториот трисеместар од бременоста, треба да се даваат ниски дози и времето на третманот да биде пократко.

За време на третиот трисеместар од бременоста, сите простагландин синтеза инхибитори може да го изложат фетусот на:

- кардиоваскуларна токсичност (со предвременно затворање на ductus arteriosus и пулмонална хипертензија);
- ренална дисфункција, што може да предизвика ренално оштетување со олиго-хидроамниоза.

На крајот од бременоста кај мајката и плодот, може да доведат до:

- продолжено време на крварење, анти-агрегационен ефект кој може да се јави и при многу мали дози;
- инхибиција на утерини контракции што доведуваат до одложено или пролонгирано породување.

Мелоксикам е контраиндициран за време на третиот трисеместар од бременоста.

Доење

Иако не постојат специфични искуства со мелоксикам, познато е дека НСАИЛ преминуваат во мајчиното млеко. Поради тоа, не се препорачува употреба кај жени кои дојат.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

Не постојат специфични студии за влијанието на мелоксикам врз способноста за управување на моторни возила или ракување со работни машини. Меѓутоа, при појава на поспаност или замаглен вид, вртоглавица или други пореметувања од страна на ЦНС, се препорачува воздржување од управување на возила или работни машини.

4.8 Несакани ефекти



[Handwritten signature]

а) Генерален опис

Клиничките студии и епидемиолошките податоци укажуваат дека при употреба на некои НСАИЛ (особено во високи дози и подолготрајно) може да е асоцирана со зголемен ризик од артеријални тромотични ефекти (како инфаркт на миокард или мозочен удар) (Дел 4.4).

Едем, хипертензија и срцева слабост се утврдени при третман со НСАИЛ.

Најчестите несакани реакции се гастроинестинални. Може да се јават пептични улцери, перфорација или гастроинтестинални крварења, понекогаш фатални, особено кај повозрасни пациенти (Дел 4.4). Гадење, повраќање, дијареа, флатуленција, констипација, диспепсија, абдоминална болка, мелема, хематемеза, улцеративен стоматитис, егзацербација на колитис и Сроћнова болест (дел 4.4 - Специјални мерки на предупредувања и претпазливост) се утврдени по администрација. Поретко, утврдена е појава на гастритис.

Фрекфенцијата на несакани реакции дадена подолу, се базира на утврдени несакани реакции во 27 клинички студии со времетраење на третманот од 14 дена. Податоците се базираат според клинички студии во кои се вклучени 15197 пациенти третирани со дневни перорални дози од 7,5mg или 15mg мелоксикам во период до една година.

Несакани реакции се рангирани според следнава конвенција:

Многу чести ($\geq 1/10$), вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознати (не може да се проценат според достапните информации).

б) Несакани реакции

Пореметување во крвта и лимфниот систем

Невообичаени: анемија,

Ретки: пореметување на бројот на крвни клетки (вклучувајќи и промени во бројот на бели крвни клетки), леукопенија, тромбоцитопенија.

Утврдени се многу ретки случаи на агранулоцитоза (види дел с).

Пореметување во имуниот систем

Невообичаени: алергиски реакции различни од анафилактични или анафилактоидни реакции

Непознати: анафилактична реакција, анафилактоидна реакција.

Психијатриски пореметувања

Ретки: промени во расположението, кошмари.

Непознати: конфузија, дисориентација.

Пореметувања во нервниот систем

Вообичаени: главоболка.

Невообичаени: вртоглавица, сонливост.

Визуелни пореметувања

Ретки: визуелни пореметувања вклучувајќи и заматлен вид, конјуктивитис.



Нарушување во вестибуларниот апарат:

Невообичаени: вертиго.
Ретки: тинитус.

Срцеви пореметувања

Ретки: палпитации.

Срцева слабост е утврдена при третман со НСАИЛ.

Васкуларни пореметувања

Невообичаени: зголемување на крвниот притисок (Дел 4.4), црвенило.

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Ретки: напад на астма (забележано кај пациенти алергични на ацетилсалицилна киселина и други НСАИЛ).

Гастроинтестинални пореметувања

Вообичаени: диспепсија, гадење, повраќање, абдоминална болка, констипација, флатуленција, дијареа.

Невообичаени: окултна или макроскопска гастроинтестинална хеморагија, стоматитис, гастритис, еруктација.

Ретки: колитис, гастродуоденален улцер, езофагитис.

Многу ретки: гастроинтестинална перфорација.

Гастроинтестиналната хеморагија, улцерација или перфорација може да бидат фатални, особено кај повозрасни пациенти (Дел 4.4).

Хепатобилијарни пореметувања

Невообичаени: промени во хепарната функција (пр. зголемени трансаминази или билирубин).

Многу ретки: хепатитис.

Пореметувања на кожата и субкутаните ткива

Невообичаени: ангиоедема, пруритис, осип.

Ретки: Стивен - Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, уртикарија.

Многу ретки: дерматитис буллоус, еритема мултиформе.

Непознати: фотосензитивна реакција.

Ренални и уринарни пореметувања

Невообичаени: задршка на вода и натриум, хиперкалемија (Дел 4.4 и Дел 4.5), промени во лабораториските тестови со кои се испитува функцијата на бубрезите (зголемен серумски креатинин и/или серумска уреа).

Многу ретки: акутна бубрежна инсуфициенција кај пациенти со зголемени ризик фактори (Дел 4.4).

Општи пореметувања и пореметувања на местото на апликација

Невообичаени: едема, вклучувајќи едем на долните екстремитети.

с) Податоци карактеристични за индивидуални серумски и/или чести несакани реакции



10

Многу ретки случаи на агранулоцитоза се утврдени кај пациенти третирани со мелоксикам и други потенцијално миелотоксични лекови (Дел 4.5).

д) Несакани реакции кои сеуште не се утврдени при употреба на препаратот, но генерално се прифатени и се препишуваат на лековите од оваа класа

Органска ренална повреда која резултира со акутна ренална слабост: многу ретки случаи на интестинален нефритис, акутна тубуларна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза (Дел 4.4).

4.9 Предозирање

Симптомите по предозирање со НСАИЛ се вообичаено ограничени на летаргија, поспаност, гадење, повраќање и епигастрична болка кои генерално се реверзибилни со супортивна нега. Може да се јави гастроинтестинално крварење. Тешко труење може да резултира со хипертензија, акутна бубрежна слабост, хепатална дисфункција, респираторна депресија, кома, конвулзии, кардиоваскуларен колапс и срцев застој. Анафилактоидни реакции се утврдени во терапевтски дози на НСАИЛ и може да се јават и по предозирање.

Во случај на предозираност се применуваат општи супортивни мерки, бидејќи сеуште не е познат типичен антидот. Со клинички испитувања е докажано дека 4g перорална доза на холестирамин даден 3 пати дневно, ја забрзува елиминацијата на мелоксикам.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: нестероидни антиинфламаторни лекови, оксиками.

АТЦ код: M01AC06.

Мелоксикам е нестероиден антиинфламаторен лек (НСАИЛ) од класата на оксиками, кој покажува антиинфламаторно, аналгетично и антипиретично дејство.

Мелоксикам покажува потентно антиинфламаторно дејство кај сите типови инфламација. Дејството се должи на способноста на мелоксикам за инхибиција на биосинтезата на простагландини-медијатори на воспаление.

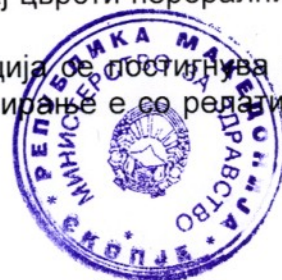
5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

Мелоксикам добро се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт, што резултира со висока абсолютна биорасположивост од 90% по орална администрација. Таблети, орална суспензија и капсули, докажано е дека се биоеквивалентни.

По еднородна администрација на мелоксикам, максимална плазма концентрација се постигнува за 2 часа кај суспензија и за 5-6 часа кај цврсти перорални дозажни форми (капсули и таблети).

При повеќекратно дозирање, рамнотежна концентрација се постигнува за 3 до 5 дена. Плазма концентрацијата при еднаш дневно дозирање е со релативно мали



- флуктации од 0,4-1,0 μ g/ml за дози од 7.5mg и 0,8-2,0 μ g/ml за дози од 15mg, соодветно (C_{min} и C_{max} во рамнотежна состојба, соодветно). Максималната плазма концентрација на мелоксикам во рамнотежна положба се достигнува за 5 до 6 часа за таблети, капсули и орална суспензија, соодветно. Процентот на абсорпција на мелоксикам при перорална администрација не се намалува со храна.

Дистрибуција

Мелоксикам многу јако се врзува за плазматските протеини, посебно за албумин (99%). Мелоксикам пенетрира во синовијалната течност каде постигнува приближно половина од плазматските концентрации.

Волуменот на дистрибуција е мал, просечно 11L по интрамускулна или интравенска администрација и покажува интериндивидуална разлика од 7-20%. Волуменот на дистрибуција по администрација на повеќекратни перорални дози на мелоксикам (7.5 до 15 mg) е околу 16L со коефициент на варијација од 11 до 32%.

Биотрансформација

Мелоксикамот подлежи на интензивна метаболичка разградба во хепарот. Идентификувани се 4 различни метаболите во урина, кои се фармакодинамски неактивни. Главниот метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% од дозата) се формира со оксидација на интермедиерот 5'-хидроксиметилмелоксикам, кој исто така се екскретира (9% од дозата). Ин витро студиите укажуваат дека CYP 2C9 игра важна улога во метаболизмот, со мал придонес на CYP 3A4 изоензимот. Преку пероксидазна активност се создаваат другите два метаболити чија застапеност е 16% и 4% во однос на администрираната доза, соодветно.

Елиминација

Мелоксикам се екскретира предоминантно во форма на метаболити, во подеднакви количини во урина и фецес. Помалку од 5% од дневната доза се екскретира непроменета со фецесот, а само трагови се наоѓаат во урина. Полувремето на елиминација варира од 13 до 25 часа по перорална, интрамускулна и интравенска администрација. Тоталниот плазма клиренс е од 7 до 12 mL/мин по единечна перорална доза, интравенска или ректална.

Линеарност / не-линеарност

Мелоксикамот покажува линеарна фармакокинетика во терапевтски дози од 7,5-15mg при пер ос или интрамускулна апликација.

Посебни популации

Пациенти со хепатална / ренална инсуфициенција

Ниту хепаталната, ниту благата до умерена ренална инсуфициенција имаат значителен ефект на фармакокинетиката на мелоксикам. При терминална ренална инсуфициенција, зголемувањето на волуменот на дистрибуција резултира со зголемена концентрација на слободен мелоксикам, па дневната доза не смее да биде поголема од 7,5mg (Дел 4.2).

Постари лица:

Плазма клиренсот во рамнотежна состојба кај постари лица е малку намален во однос на помлади пациенти. Постарите женски пациенти покажуваат повисоки AUC вредности и подолги полувремиња на елиминација во споредба со млади



- пациенти од двата пола. Плазма клиренсот во рамнотежна состојба кај постари пациенти беше малку помал во однос на помладите пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Во претклинички студии утврдено е дека токсиколошкиот профил на мелоксикам е идентичен со другите НСАИЛ: гастроинтестинални улцери и ерозии, ренална папиларна некроза при високи дози за време на хроничен третман кај два животински видови.

Оралните репродуктивни студии кај стаорци покажуваат намалување на овулацијата и инхибиција на имплантациите и ембриотоксични ефекти (зголемување на ресорпцијата) при дози токсични за мајката - 1mg/kg и повисоки. Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци и зајци не откриле тератогеност при орални дози до 4mg/kg кај стаорци и 80mg/kg кај зајци.

Употребената доза ја надминала клиничката доза (7,5mg-15mg) со фактор од 10 до 5 на mg/kg. Утврдени се фетотоксични ефекти на крај од гестацијата, поради сите простагландин синтетаза инхибитори. Нема податоци за појава на мутагени ефекти, ин витро и ин vivo, ниту е утврден карциноген ризик кај стаорци и глувци при многу повисоки дози од клиничките.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Листа на екципиенси

Кросповидон (Kollidon Cl)
Повидон (PVP K-30)
Микрокристална целулоза PH 102
Натриум цитрат
Лактоза анхидрирана
Силика, колоидна анхидрирана (Aerosil 200)
Магнезиум стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на траење

4 години.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5. Контактна амбалажа и пакување

Во бел, непровиден PVC/PE/PVDC - Al блистер пакување од 10 таблети.
Пакување: 10 таблети (блистер 1 x 10) / кутија.



6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребениот производ односно отпадниот материјал

Нема достапни податоци дека препаратот предизвикува несакани ефекти врз животната околина. Лекот треба да се исфрли во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЈИИ ВЕ ТИЏАРЕТ А.Ш Претставништво Скопје,
Скопје, Р. Македонија.

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

...

9. БРОЈ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

...

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

...

