

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- ДУПЛИКАМ 7,5 mg, таблети
- ДУПЛИКАМ 15 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Дупликам 7,5 mg таблети

Една таблета содржи 7,5 mg мелоксикам.

Помошни супстанции: 40,7 mg лактоза (како лактоза монохидрат).

Дупликам 15 mg таблети

Една таблета содржи 15 mg мелоксикам.

Помошни супстанции: 81,5 mg лактоза (како лактоза монохидрат).

Останатите помошни супстанции се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Дупликам 7,5 mg таблети

Светло жолти, округли таблети со централна разделна линија од едната страна и рамна од другата страна.

Разделната линија е само за да се олесни кршењето за полесно проголтување, а не и за поделба на еднакви дози.

Дупликам 15 mg таблети

Светло жолти, округли таблети со централна разделна линија од едната страна и рамна од другата страна.

Таблетите може да се поделат на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

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

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Несаканите реакции може да се минимизираат со употреба на најниски ефективни дози во најкраток временски период потребен за контролирање на симптомите (видете дел 4.4). Потребата на пациентот за симптоматско олеснување на симптомите и одговор на терапијата, треба периодично да се евалуира, посебно кај пациентите со егзацербации на остеоартрози.



Егзацербации на остеоартрози

7.5 mg/ден. Ако е неопходно, во отсуство на подобрување на симптомите, дозата може да се зголеми до 15 mg на ден.

Ревматоиден артритис, анкилозирачки спондилитис:

15 mg/ден (видете дел "Специјални популации"). Според терапевтскиот одговор, дозата може да се намали до 7,5 mg / ден.

Не смее да се надминува дозата од 15 mg/ден.

Специјални популации

Постари пациенти и пациенти со зголемен ризик за несакани реакции (видете дел 5.2):

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

Бубрежни оштетувања (видете дел 5.2):

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

Не е потребно редуцирање на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување (пр. пациенти со креатинин клиренс поголем од 25 ml/min). (За пациенти со тешка бубрежна слабост кои не се на дијализа, видете дел 4.3).

Хепатални оштетувања (видете дел 5.2):

Не е потребно намалување на дозата кај пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција. (За пациенти со сериозно оштетена хепатална функција, видете дел 4.3).

Педијатриска популација

Дупликациски не треба да се користи кај деца и адолесценти помлади од 16 години.

Метод на администрација

Перорална употреба

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

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Овој лек е контраиндициран во следниве состојби:

- трет триместар од бременоста (видете дел 4.6);
- деца и адолесценти помлади од 16 години;
- хиперсензитивност кон мелоксикам или кон било која помошна супстанција или хиперсензитивност кон супстанции со сличен ефект, пр. НСАИЛ (нестероидни анти инфламаторни лекови), вклучувајќи ацетил салицилна



киселина. Мелоксикам таблетите не треба да се даваат кај пациенти кои развиваат знаци на астма, назални полипи, ангионеуротски едем или уртикарија по администрација на ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ;

- историја на гастроинтестинални крварења или перфорации поврзани со претходна употреба на НСАИЛ
- активни или историја на рекурентни пептички улцерации/хеморагии (две или повеќе различни епизоди на улцерација или крварење);
- тешко оштетена хепатална функција;
- пациенти со сериозно оштетена бубрежна функција кои не се на дијализа;
- историја на гастроинтестинално крварење или перфорација, цереброваскуларно крварење или други крварења;
- тешка срцева слабост.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Несаканите реакции може да се минимизираат со употреба на најниски ефективни дози во најкраток временски период потребен за контролирање на симптомите (видете дел 4.2 и гастроинтестинален и кардиоваскуларен ризик подолу).

Препорачаната максимална дневна доза не смее 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 и циклооксигеназа-2 селективни инхибитори.

Мелоксикам не е погоден за третман на пациенти кај кои е потребно отстранување на акутна болка.

Доколку по неколку дена нема подобрување потребно е повторно да се процени клиничката корист од третманот.

Каква било историја на езофагитис, гастритис и/или пептички улкус мора внимателно да се разгледа, со цел да се осигури дека тие комплетно се ерадицирани пред започнувањето на третманот со мелоксикам. Кај овие пациенти е потребна претпазливост поради можна рекуренција на истите болести.

- **Гастроинтестинални ефекти**

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

Кај пациентите со историја на улцер, особено ако тоа е комплицирано со хеморагија или со перфорација (видете дел 4.3) и кај повозрасните пациенти ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемувањето на дозите на НСАИЛ. Кај овие пациенти третманот треба да се почне 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 аспирин или други лекови кои го зголемуваат ризикот од гастроинтестинално крварење (видете дел 4.5).

Пациенти со историја на гастроинтестинална токсичност, особено повозрасни пациенти треба да го пријават секој невообичаен абдоминален симптом (особено гастроинтестинално крварење) посебно во иницијалните фази на третманот.

Потребна е претпазливост кај пациенти кои истовремено употребуваат лекови кои го зголемуваат ризикот од улцерации или крварења како на пример хепарин како куративна терапија или кај постари пациенти, антикоагуланси како варфарин, или други нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи и ацетилсалицилна киселина дадена во антиинфламаторни дози ($\geq 500\text{mg}$ како единечна доза или $\geq 3\text{ g}$ како вкупна дневна доза) (виете дел 4.5).

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

НСАИЛ треба со претпазливост да се даваат кај пациенти со историја на гастроинтестинални болести (улцеративен колитис, Crohn-ова болест) бидејќи може да дојде до егзацербација на симптомите (видете дел 4.8).

- **Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти**

Соодветен мониторинг и советување се потребни кај пациенти со историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева инсуфициенција, бидејќи е регистрирана појава на задршка на течности и едем при употреба на НСАИЛ.

Кај ризичните пациенти се препорачува клинички мониторинг на крвниот притисок на почеток и за време на терапијата со мелоксикам.

Клиничките студии и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на НСАИЛ вклучувајќи го и мелоксикам, (особено во повисоки дози и подолготраен период) може да биде поврзана со благо зголемен ризик од артеријални тромботични настани (пр. инфаркт на миокард или мозочен удар). Не постојат доволно податоци кои ќе го исклучат овој ризик при употреба на мелоксикам.

Пациентите 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 проценка. Слична претпазливост е потребна и пред започнување на долготраен третман кај пациенти со ризик фактори за кардиоваскуларно заболување (пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење).



- **Кожни реакции**

Сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, се пријавени при употреба на НСАИЛ (видете дел 4.8). Најголем ризик за појава на овие несакани ефекти има на почетокот од третманот. Доколку се појават симптоми на Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза (пр. прогресивен кожен исип, најчесто со пликови и придружен со лезии на мукозните мембрани) терапијата со мелоксикам треба веднаш да се прекине. Прогресијата на несаканите ефекти најчесто се спречува преку рано откривање и прекин на терапијата. Колку побрзо се прекине со терапија, толку ќе биде подобар исходот.

Доколку некој пациент развие Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза од терапија со мелоксикам, не смее никогаш повеќе да биде третиран со мелоксикам.

- **Параметри за функцијата на црниот дроб и бубрезите**

Како и со останатите НСАИЛ, утврдено е повремено зголемување на нивото на серумски трансаминази, серумски билирубин или други хепатални функционални параметри, како и зголемување на серумскиот креатинин и уреа во крвта и други лабораториски нарушувања. Промените најчесто се транзиторни и благи по својот карактер. Доколку некое нарушување е значајно или перзистентно, администрацијата на мелоксикам треба да се прекине и состојбата адекватно да се испита.

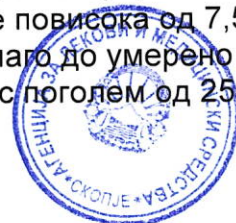
- **Функционална бубрежна инсуфициенција**

НСАИЛ преку инхибирање на вазодилаторниот ефект на реналните простагландини може да индуцираат функционална ренална инсуфициенција со редуцирање на гломеруларната филтрација. Овој несакан настан е зависен од дозите. На почетокот на третманот или по зголемувањето на дозата треба внимателно да се следат диурезата и реналната функција кај пациентите со следниве ризик-фактори:

- повозрасни пациенти;
- истовремена употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II антагонисти (како што се сартани), диуретици (видете дел 4.5);
- хиповолемија (од која било причина);
- конгестивна срцева инсуфициенција;
- еба на нинсуфициенција;
- нефротичен синдром;
- лупус нефропатија;
- сериозна хепатална дисфункција (серумски албумин $<25\text{g/l}$ или Чајлд-Пју (Child-Pugh) вредност ≥ 10).

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

Дозата на мелоксикам кај пациенти со краен стадиум на бубрежна инсуфициенција, на хемодијализа не треба да биде повисока од $7,5\text{ mg}$. Не е потребно намалување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување (т.е. кај пациенти со креатинин клиренс поголем од 25 ml/min).



- **Натриум, калиум и задржување на водата**

Со користење на НСАИЛ може да се појави индукција на натриум, калиум и задржување на водата и интерференција со натриуретичните ефекти на диуретиците, како и намалување на антихипертензивниот ефект на антихипертензивни лекови (видете дел 4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција). Како резултат на тоа, може да дојде до појава на едем, срцева слабост или хипертензија или истите да бидат влошени кај осетливи пациенти. Клинички мониторинг е неопходен кај пациенти со ваков ризик.(видете дел 4.2 и 4.3).

- **Хиперкалемија**

Хиперкалемијата може да се јави кај пациенти со дијабетес или при истовремена употреба на лекови кои предизвикуваат хиперкалемија (видете дел 4.5). Во такви случаи, се препорачува регуларен мониторинг на нивоата на калиум.

- **Комбинирана терапија со пеметрексед**

Кај пациенти со мали до умерени бубрежни оштетувања кои се на терапија со пеметрексед, мелоксикам не треба да се дава пет дена пред, на денот на администрација и два дена после администрација на пеметрексед

- **Други предупредувања и мерки на претпазливост**

Несаканите реакции обично полошо се поднесуваат од постарите пациенти, истоштени или слаби лица, кои бараат посебен мониторинг. Како и кај останатите НСАИЛ, особено внимание е потребно кај постари лица и кај пациенти со намалена ренална, хепатална и кардијална функција. Постарите лица имаат зголемена фреквенција на несакани реакции кон НСАИЛ, особено гастроинтестинални крварења и перфорации кои може да бидат фатални (видете дел 4.2).

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

Употребата на мелоксикам може да го оштети женскиот фертилитет и не се препорачува негова употреба кај жени кои сакаат да забременат. Кај жени кои имаат проблеми со забременување или кои се испитуваат за неплодност, треба да се разгледа можноста за прекин на третманот со мелоксикам.

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на непоносливост на лактоза, Ларр лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Интеракциски студии се изведени само кај возрасни пациенти.

Ризик поврзан со хиперкалемија

Одредени лекови или групи на лекови може да предизвикаат хиперкалемија. Такви се соли на калиум, диуретици кои штетат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецептор антагонисти, НСАИЛ, хепарин, циклоспорин, такролимус и триметоприм. Ризикот од хиперкалемија е зголемен, доколку



горенаведените лекови се земаат заедно со мелоксикам.

Фармакодинамски интеракции

Други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и ацетилсалицилна киселина

Комбинација со други нестероидни антиинфламаторни лекови вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина во антиинфламаторни дози ($\geq 500\text{mg}$ како единечна доза или $\geq 3\text{ g}$ како вкупна дневна доза) не се препорачува.

Кортикостероиди (на пример Гликокортикоиди)

Потребна е претпазливост при истовремена употреба со кортикостероиди поради зголемен ризик од крварења или гастроинтестинални улцерации (видете дел 4.4).

Антикоагуланси или хепарин

Значително се зголемува ризикот од крварења, преку инхибиција на тромбоцитната функција и оштетувања на гастроинтестиналната мукоза. НСАИЛ може да го зголемат ефектот на антикоагулансите, каков што е варфарин. Не се препорачува истовремена употреба на НСАИЛ со антикоагуланси или хепарин кај постари пациенти или како куративна доза (видете дел 4.4).

Во останатите случаи со употреба на хепарин неопходно е внимание поради зголемен ризик од крварење

Се препорачува внимателен мониторинг на ИНР (International normalized ratio - INR) ако не постои можност да се избегне таква комбинација.

Антитромботици и тромболитици

Зголемен ризик од крварење преку инхибиција на функцијата на тромбоцитите и оштетување на гастродуоденалната мукоза.

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRIs):

Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење.

Диуретици, АКЕ инхибитори и Ангиотензин II антагонисти (како што се сартаните):

НСАИЛ може да го редуцираат 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 потребно е следење на бубрежната функција после почетокот на истовремената терапија и периодично, потоа (видете 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 калциневрин (пр: циклоспорин, такролимус):

Нефротоксичноста на калциневрин инхибиторите може да се зголеми со употреба на НСАИЛ, преку ефектите што се посредувани од реналните простагландини. Во тек на комбинираниот третман е потребна контрола на реналната функција. Се препорачува и внимателно да се следи функцијата на бубрезите, особено кај повозрасни пациенти.

Деферазирокс

Истовремена употреба на мелоксикам и деферазирокс може да доведе до гастроинтестинални проблеми. Потребна е внимателност при комбинација на овие два препарати.

Фармакокинетски интеракции (влијание на мелоксикам на фармакокинетиката на други лекови):

Литиум:

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

Метотрексат:

НСАИЛ може да ја редуцираат тубуларната секреција на метотрексат, со што се зголемува концентрацијата на метотрексат во плазма. Поради тоа, не се препорачува истовремена употреба на НСАИЛ кај пациенти кои примаат високи дози на метотрексат (повеќе од 15 mg неделно) (видете дел 4.4).

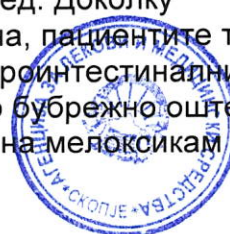
Ризикот за интеракција помеѓу НСАИЛ и метотрексат, треба да се разгледа и кај пациенти кои примаат ниски дози метотрексат, особено кај пациенти со ослабена бубрежна функција. Во случај на комбиниран третман, треба да се следи бројот на крвни клетки и реналната функција.

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

Иако фармакокинетиката на метотрексат (15 mg/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 (видете погоре и дел 4.8).

Пеметрексед:

При истовремена употреба на мелоксикам со пеметрексед кај пациенти со слабо до умерено бубрежно оштетување (кретинин клиренс од 45 до 79ml/min) терапијата со мелоксикам треба да се пазира пет дена пред, на денот и два дена после администрација на пеметрексед. Доколку истовремена употреба на овие два лекови е неопходна, пациентите треба внимателно да се набљудуваат поради појава на гастроинтестинални нарушувања и миелосупресија. Кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (кретинин клиренс < 45ml/min) истовремена употреба на мелоксикам и



пеметрексед не се препорачува. Кај пациенти со нормална бубрежна функција, (креатинин клиренс $\geq 80 \text{ ml/min}$) потребна е претпазливост при коадминистрација на овие два лекови бидејќи дози од 15 mg мелоксикам може да ја намалат елиминацијата на пеметрексед, а со тоа да ги зголемат несаканите ефекти на пеметрексед.

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 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Употребата на мелоксикам, како и на другите лекови кои ја инхибираат синтезата на циклооксигеназа/простагландин, може да делува врз фертилитетот на жената и не се препорачува негова употреба кај жени кои планираат бременост. Кај жени кои имаат потешкотии да забременат, а се на терапија со мелоксикам, треба да се разгледа можноста за прекинување на терапијата 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 абортус, кардијална малформација и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландин во раната бременост. Апсолутниот ризик за кардиоваскуларни малформации бил зголемен од 1% до приближно 1,5%. Се смета дека ризикот се зголемува пропорционално со дозата и времето на терапија. Кај животни, администрација на простагландин синтеза инхибитори доведува до зголемен ризик од губење на плодот пред и по имплантација и ембрио-фетална леталност. Зголемената инциденца од разни малформации, вклучувајќи кардиоваскуларни, се јавиле кај животните третирани со простагландин синтеза инхибитори за време на органогенезата.

За време на првиот и вториот триместар од бременоста не треба да се дава мелоксикам, освен ако е неопходно. Доколку мелоксикам им се дава на жени кои се обидуваат да забременат или за време на првиот или вториот триместар од бременоста, тогаш треба да се даваат ниски дози и времетраењето на третманот да биде колку што е можно пократко.

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

- кардиопулмонална токсичност (со предвременно затворање на ductus arteriosus и пулмонална хипертензија);



- ренална дисфункција, што може да предизвика ренално оштетување со олиго-хидроамниоза

Мајката и плодот, на крајот од бременоста можат да ги изложат на:

- 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 триместар од бременоста.

Доење

Нема специфично искуство за мелоксикам, но НСАИЛ преминуваат во мајчиното млеко. Администрацијата на мелоксикам не се препорачува кај жени кои дојат

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Нема специфични студии за влијанието на мелоксикам врз способноста за возење или за ракување со машини.

Базирано на фармакодинамскиот профил и пријавените несакани реакции, најверојатно, мелоксикамот нема или има незначително влијание врз овие способности.

Меѓутоа, при појава на поспаност или замаглен вид, вртоглавица или други нарушувања од централниот нервен систем (ЦНС) се препорачува да се избегнува управување со возила или работа со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

а) Општ опис

Клиничките студии и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои НСАИЛ (особено во високи дози и подолготрајно) може да е асоцирана со благо зголемен ризик од артеријални тромботични ефекти (како инфаркт на миокард или мозочен удар) (видете дел 4.4).

Пријавена е појава на едем, хипертензија и срцева слабост, при третманот со НСАИЛ.

Најчести регистрирани несакани дејства имало од страна на гастроинтестиналниот тракт. Може да се појават пептични улкуси, перфорација или гастроинтестинално крварење, понекогаш и со фатален исход, особено кај постарите лица (видете дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба). Гадење, повраќање, дијареа, надуеност, запек, диспепсија, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматитис, егзацербација на колитис и Кронава болест (видете го делот 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба) биле пријавени после администрација. Поретко, е забележана појава на гастритис.

Пријавени се сериозни кожни реакции како Steven-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза (видете дел 4.4)



Фреквенцијата на несаканите дејства наведени подолу се базира на регистрираните несакани настани во 27 клинички студии со третман во траење од најмалку 14 дена. Информациите се базираат на клинички студии во кои биле вклучени 15197 пациенти кои биле третирани со дневни перорални дози од 7,5 или 15 mg мелоксикам таблети или капсули во период до една година.

Вклучени се и несаканите дејства кои биле пријавени при употреба на мелоксикам од страна на пациентите.

Според фреквенцијата, несаканите реакции може да бидат:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести (од $\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)

Ретки (од $\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретки ($< 1/10.000$)

Непозната честота (честотата не може да се одреди според расположливите податоци).

б) Приказ на несакани дејства

Нарушување во крвта и во лимфниот систем

Помалку чести: анемија.

Ретки: нарушување на бројот на крвни клетки (вклучувајќи ги и деференцијалните бели крвни клетки), леукопенија, тромбоцитопенија.

Многу ретки: пријавени се случаи на агранулоцитоза”

Нарушување во имунолошкиот систем

Помалку чести: алергиски реакции различни од анафилактична/анафилactoидна реакција.

Непозната честота: анафилактична/анафилactoидна реакција.

Психијатриски нарушувања

Ретки: промени во расположението, ноќни кошмари.

Непозната честота: збунетост, дезориентација.

Нарушувања во нервниот систем

Чести: главоболка.

Помалку чести: поспаност, вртоглавица.

Визуелни нарушувања

Ретки: визуелни нарушувања вклучувајќи и замаглен вид, конјуктивитис

Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт

Помалку чести: вертиго.

Ретки: тинитус.

Срцеви нарушувања

Ретки: палпитации. *Непозната честота:* Пријавена е срцева слабост при истовремена употреба со НСАИЛ.



Васкуларни нарушувања

Помалку чести: зголемување на крвниот притисок (видете дел 4.4), црвенило на лице.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: напад на астма (забележано кај пациенти алергични на аспирин или други НСАИЛ).

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести: диспепсија, симптоми на мачнина и повраќање, стомачна болка, констипација, флатуленција, дијареја.

Помалку чести: окултна или макроскопска гастроинтестинална хеморагија, стоматитис (на пример, улцеративен стоматитис), гастритис, еруктација

Ретки: колитис, езофагитис, гастродуоденален улцер.

Многу ретки: гастроинтестинална перфорација.

Непозната фреквенција: панкреатитис.

Пептичниот улцер, перфорациите и гастроинтестиналната хеморагија може да бидат сериозни и потенцијално фатални, особено кај повозрасни пациенти (видете дел 4.4).

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку чести: нарушена хепатална функција (пр. зголемени трансаминази или билирубин).

Ретки: хепатитис.

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Помалку чести: ангиоедем, пруритис, раш

Ретки: Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, уртикарија.

Многу ретки: булозен дерматитис, мултиформен еритем.

Непозната честота: фотосензитивни реакции.

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку чести: ретенција на натриум и вода, хиперкалемија (видете дел 4.4 и дел 4.5), абнормален тест на ренална функција (покачени нивоа на серумски креатинин и/или уреа)

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

Општи нарушувања и состојба на местото на администрација

Помалку чести: едем, вклучувајќи едем на долните екстремитети.

ц) Податоци карактеристични за индивидуални сериозни и/или чести несакани дејства

Многу ретки случаи на агранулоцитоза се пријавени кај пациенти третирани со мелоксикам и други потенцијално миелотоксични активни супстанции (видете дел 4.5).

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



Органски ренални оштетувања кои резултираат со акутна ренална инсуфициенција: многу ретки случаи на интерстициски нефритис, акутна тубуларна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза (видете дел 4.4).

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите по предозирање со НСАИЛ вообичаено се ограничени на летаргија, поспаност, мачнина, повраќање и епигастрична болка, што, генерално, се реверзибилни со супортивна нега. Може да се појави гастроинтестинално крвавење.

Сериозното труење може да резултира со хипертензија, акутна бубрежна слабост, хепатална дисфункција, респираторна депресија, кома, конвулзии, кардиоваскуларен колапс и со срцев застој.

Во терапевтските дози на НСАИЛ се утврдени анафилактоидни реакции и тие може да се појават и по предозирање.

Пациентите кои се предозирани со НСАИЛ се третираат со симптоматски и со супоративни мерки. Во клиничките студии е демонстрирано забрзано елиминирање на мелоксикам со 4 g перорална доза на холестирамин даден три пати дневно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

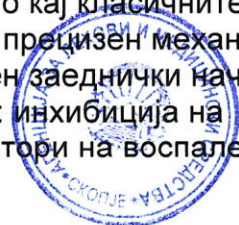
5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: нестероидни антиинфламаторни лекови, оксиками

АТС код: M01AC06

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

Антиинфламаторно дејство на мелоксикам е докажано кај класичните модели на инфламација. Како и кај другите НСАИЛ, неговиот прецизен механизам на дејство останува непознат. Сепак познат е барем еден заеднички начин на дејство за сите НСАИЛ (вклучувајќи го и мелоксикам): инхибиција на биосинтезата на простагландини познати како медијатори на воспаление.



5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Мелоксикам добро се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт, што резултира со висока апсолутна биорасположивост од 90% по перорална администрација (капсули). За таблетите, пероралната суспензија и капсулите, е покажано дека се биеквивалентни.

По еднократна администрација на мелоксикам, максималната 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, steady-state состојба се постигнува за 3 до 5 дена. Плазматските концентрации при дозирање од еднаш на ден се со релативно мали флукуации од 0,4-1,0 µg/ml за дози од 7,5 mg и 0,8-2,0 µg/ml за дози од 15 mg (C_{min} и C_{max} во стабилна состојба).

Максималната плазма концентрација на мелоксикам во стабилна состојба се достигнува за 5 до 6 часа за таблети, капсули и перорална суспензија. Континуиран третман во период од повеќе од една година резултира со слични концентрации на лекот како првично постигнатите во состојба на steady-state. Опсегот на апсорпција на мелоксикам при перорална администрација не се намалува со земање на храна или употреба на неоргански антациди.

Дистрибуција

Мелоксикам многу јако се врзува за плазматските протеини, посебно за албумините (99%). Мелоксикам пенетрира во синовијалната течност каде постигнува приближно половина од плазматските концентрации. Волуменот на дистрибуција е мал, просечно 11 l. Интериндивидуалните варијации се движат од 7 - 20%. Волуменот на дистрибуција после администрација на повеќекратни перорални дози на мелоксикам (7.5 mg и 15 mg) е околу 6L со коефициент на варијација од 11 – 32%.

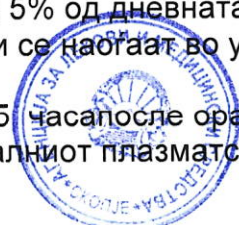
Биотрансформација

Мелоксикамот подлежи на интензивна метаболна биотрансформација во хепарот. Идентификувани се 4 различни метаболити 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 до помал опсег (9% од дозата). *In vitro* 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%, односно 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 помеѓу 13 и 25 часа после орална, интрамускулна и интравенска администрација. Тоталниот плазматски клиренс



после орална, интравенска или ректална администрација на еднинечна доза е 7-12 ml/мин.

Линеарност/не-линеарност

Мелоксикамот манифестира линеарна фармакокинетика во терапевтски дозажен ранг од 7,5-15 mg при перорална или интрамускулна администрација.

Посебни популации

Хепатална/ренална инсуфициенција

Ниту хепаталната, ниту благата до умерена ренална инсуфициенција имаат значителен ефект на фармакокинетиката на мелоксикам. Лицата со умерена ренална инсуфициенција покажале значително повисок клиренс. Кај лицата со терминална ренална инсуфициенција е забележано намалено врзување за протеини. 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 7,5 mg (видете дел 4.2).

Постари лица:

Постари машки лица покажале слични просечни фармакокинетски параметри, споредено со помлади машки лица. Постари женски лица покажале повисоки вредности за AUC и подолг полу-живот на елиминација, споредено со помлади лица од двата пола.

Просечниот плазматски клиренс во steady-state состојба кај постари лица е малку намален во однос на помлади лица.

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 специеси.

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

Афектираното дозажно ниво ја надминало клиничката доза (7,5 mg-15 mg) со фактор од 10 до 5 на mg/kg (особа од 75 kg). Утврдени се фетотоксични ефекти на крај од гестацијата, поврзани со сите простагландин синтеза инхибитори. Нема податоци за појава на мутагени ефекти, ниту во *in vitro* ниту во *in vivo* испитувањата.

Не е утврден карциноген ризик кај стаорци и глупци при многу повисоки дози од клиничките.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиум стеарат (Ph. Eur.) (растителен)
Пченкарен скроб
Натриум цитрат
Колоидна безводна силика
Прежелатинозен скроб

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

30 месеци

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни упатства за чување.
Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕ

PVC/PVDC-Alu блистер пакување
Големина на пакување: 20 таблети (блистер 2x10)/ кутија

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје Дооел, Перо Наков 33, Скопје, Р. Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ 18.10.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Март 2018

