

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

MELCAM 7.5 mg
MELCAM 15 mg

meloxicam
таблети

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- Melcam[®] 7.5 mg таблети
- Melcam[®] 15 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Melcam[®] 7.5 mg таблети

Една таблета содржи 7.5 mg мелоксикам.

Melcam[®] 15 mg таблети

Една таблета содржи 15 mg мелоксикам.

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Melcam[®] 7.5 mg таблети: жолта, округла, лесно конвексна таблета со разделна линија од едната страна.

Melcam[®] 15 mg таблети: жолта, округла, лесно конвексна таблета со разделна линија од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Краткотраен симптоматски третман на егзацербации на остеоартрози.
- Долготраен симптоматски третман на ревматоиден артритис или анкилозирачки спондилитис
- Melcam таблетите се индицирани за употреба кај возрасни и деца на возраст од 16 години и постари.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Вкупната дневна доза треба да се земе како еднократна доза.

Несаканите реакции може да се минимизираат со употреба на најниски



ефективни дози во најкраток временски период потребен за контролирање на симптомите (види дел 4.4). Потребата на пациентот од симптоматско ослободување и одговорот на терапијата треба периодично да се ре-евалуира, особено кај пациентите со остеоартритис.

- Егзацербации на остеоартритис: 7.5 mg/ден (една Melcam таблета од 7.5 mg).

Ако е неопходно, во отсуство на подобрување на симптомите, дозата може да се зголеми до 15 mg на ден (една Melcam таблета од 15 mg или две Melcam таблети од 7.5 mg).

- Ревматоиден артритис, анкилозирачки спондилитис: 15 mg/ден (една Melcam таблета од 15 mg или две Melcam таблети од 7.5 mg) (видете и дел "Специјални популации" подолу).

Според терапевтскиот одговор, дозата може да се намали до 7.5 mg / ден (една Melcam таблета од 7.5 mg).

ДА НЕ СЕ НАДМИНУВА ДОЗАТА ОД 15 mg/ДЕН

Специјални популации

Постари пациенти (видете дел 5.2)

Препорачаната доза за долготраен третман на ревматоиден артритис и анкилозирачки спондилитис кај постари пациенти е 7.5 mg на ден (видете и дел 4.2 "Пациенти со зголемен ризик за несакани реакции" и дел 4.4).

Пациенти со зголемен ризик за несакани реакции (видете дел 4.4)

Кај пациенти со зголемен ризик за несакани реакции, пр. историја на гастроинтестинално заболување или ризик фактори за кардиоваскуларна болест, третманот треба да започне со дозата од 7.5 mg на ден.

Бубрежни оштетувања (видете дел 5.2):

Лекот е контраиндициран кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција кои не се на дијализа (видете дел 4.3).

Кај пациенти со терминален стадиум на бубрежна инсуфициенција кои се на дијализа, дозата не треба да надмине 7.5 mg на ден.

Не е потребна редукција на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување (пр. пациенти со креатинин клиренс поголем од 25 ml/min).

Хепатални оштетувања (види 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

Melcam таблетите се контраиндицирани кај деца и адолесценти помлади од 16 години (видете дел 4.3).

Начин на употреба

За перорална употреба.



Melcam таблетите треба да се проголтаат со вода или друга течност заедно со храна.

4.3 **КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Овој лек е контраиндициран во следниве состојби:

- хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој ексципиент наведени во делот 6.1;
- трет триместар од бременоста (видете дел 4.6 “Фертилитет, бременост и лактација”);
- деца и адолесценти на возраст под 16 години;
- хиперсензитивност кон супстанции со сличен ефект, пр. НСАИЛ (нестероидни анти инфламаторни лекови), вклучувајќи аспирин. Мелоксикам не треба да се дава кај пациенти кои развиваат знаци на астма, назални полипи, ангионеуротски едем или уртикарија по администрација на аспирин или други НСАИЛ.
- историја на гастроинтестинално крварење или хеморагија, поврзана со претходна терапија со 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;
- гастроинтестинално крварење, историја на 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 треба да се надминува во случај на недоволен тераписки ефект, ниту пак треба да се додаваат додатни НСАИЛ, бидејќи тоа може да ја зголеми токсичноста, додека тераписка предност не е докажана.

Мелоксикам не е соодветен за третман на пациенти кај кои е потребно акутно намалување на болката.

Во одсуство на подобрување после неколку дена, клиничката корист од третманот треба повторно да се процени.

Анамнестички податоци за езофагитис, гастритис и/или пептичен улкус мора да се обезбедат, со цел да се потврди нивното излекување пред започнување на терапијата со мелоксикам. Кај пациенти лекувани со мелоксикам и анамнестички податоци од овој тип, рутински треба да се обрне внимание на можниот рецидив на истите.

Гастроинтестинални ефекти

При примена на сите НСАИЛ забележани се гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација, со можност за фатален исход, во тек на било кој период од третманот со мелоксикам, со или без знаци на предупредување или анамнестички податок за претходни тешки гастроинтестинални настани.



Кај пациентите со анамнестички податок за улкус, особено со компликации како крварење или перфорација (видете дел 4.3), како и кај постари пациенти, ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација се зголемува со зголемување на дозата на НСАИЛ. Кај овие пациенти, лекувањето треба да се започне со најниската достапна доза. Кај овие пациенти, како и кај пациенти кај кои е потребен третман со ниски дози на ацетилсалицилна киселина или други лекови кои може да го зголемат ризикот од несакани дејства во гастроинтестиналниот систем, потребно е да се разгледа можноста за комбинирана терапија со заштитни лекови (пример мизопростол или инхибитори на протонската пумпа) (видете подолу и дел 4.5). Пациентите со анамнестички податоци за гастроинтестинална токсичност, особено постарите, треба да ги пријавуваат сите невообичаени абдоминални симптоми (особено гастроинтестинално крварење), особено во почетните фази од лекувањето.

Комбинација со мелоксикам не се препорачува кај пациенти кои истовремено земаат лекови кои може да го зголемат ризикот од улцерации или крварење, како примена на хепарин (како куративен третман или даден во геријатрија), антикоагуланси како варфаринот, други НСАИЛ или ацетилсалицилна киселина во дози ≥ 500 mg како еднократен внес или $\geq 3g$ како вкупно дневно дозирање (видете дел 4.5).

Во случај на појава на гастроинтестинално крварење или улцерација, терапијата со мелоксикам треба да се прекине.

Претпазливост е потребна кај пациенти со анамнестички податок за гастроинтестинални заболувања (улцерозен колитис, Chron-ова болест), бидејќи може да дојде до егзацербација на болеста (видете дел 4.8).

Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Потребно е соодветно мониторирање кај пациентите со анамнеза за хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцево затајување, со оглед дека се пријавени ретенција на течности и едеми, при третман со НСАИЛ.

Се препорачува клиничко следење на почетните вредности на крвниот притисок кај пациентите под ризик и особено на почеток на лекувањето со мелоксикам.

Клиничкото испитување и епидемиолошките податоци укажуваат дека примената на поедини НСАИЛ, вклучувајќи го мелоксикам (особено при високи дози и долготраен третман), може да биде поврзана со мало зголемување на ризикот од артериски тромботички настани (пример миокарден инфаркт или мозочен инсулт). Нема доволно податоци за исклучување на таквиот ризик кај мелоксикам.

Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивно срцево затајување, потврдена исхемиска болест на срцето, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест, смеат да се лекуваат со мелоксикам само после внимателно разгледување. Ова е потребно и пред почеток на долготраен третман кај пациентите кои имаат ризик фактори за развој на кардиоваскуларна болест (пример хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење).

Кожни реакции

Витално-загрозувачки кожни реакции, Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) се пријавени при употреба на мелоксикам. Пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите и



да се следат за кожни реакции. Највисок ризик за појава на Stevens-Johnson-ов синдром или токсична епидермална некролиза е во првите недели од третманот. Ако се присутни симптоми или знаци на Stevens-Johnson-ов синдром или токсична епидермална некролиза (пример, прогресивен исип на кожата често со пликови или мукозни лезии), третманот со мелоксикам треба да се прекине. Најдобри резултати во лекување на Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза се постигнуваат со рана дијагноза и итен прекин на било кој суспектен лек. Раното повлекување е поврзано со подобра прогноза. Ако пациентот има развиено Stevens-Johnson-ов синдром или токсична епидермална некролиза со употреба на мелоксикам, мелоксикам не смее да биде повторно употребен кај овој пациент во било кое време.

Параметри на хепаталната и реналната функција

Како и со другите НСАИЛ, забележан е привремено зголемување на вредноста на трансаминазите во серумот, зголемување на вредноста на билирубинот во серумот или зголемување на вредноста на останатите параметри за хепаталната функција, како и зголемување на креатининот и уреата во крвта, како и пореметување на другите лабораториски вредности. Повеќето од споменатите пореметувања вклучуваат благи и транзиторни абнормалности. Ако овие пореметувања се значајни и перзистентни, лекувањето со мелоксикам треба да се прекине и да се направат соодветни испитувања.

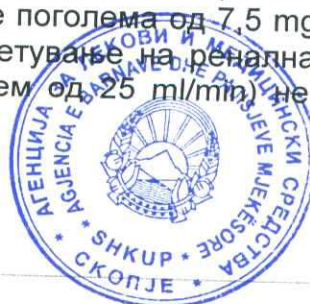
Функционална ренална инсуфициенција

НСАИЛ го инхибираат вазодилататорното дејство на реналните простагландини, со што може да доведат до функционално затајување на реналната функција, со намалување на гломерулалната филтрација. Наведеното несакано дејство зависи од дозата на мелоксикам. На почеток на третманот или после зголемување на дозата, се препорачува внимателно следење на диурезата и реналната функција кај пациенти со следните ризик фактори:

- постари лица,
- истовремена терапија пример со АКЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, сартани, диуретици (видете дел 4.5),
- хиповолемија (независно од причината),
- конгестивна срцева инсуфициенција,
- ренална инсуфициенција,
- нефротски синдром,
- лупусна нефропатија,
- тешко нарушена хепатална функција (серумски албумини <25 g/l или Child-Pugh ≥ 10).

Ретко, НСАИЛ може да предизвикаат интерстицијален нефритис, гломерулонефритис, ренална медуларна некроза или нефротски синдром. Дозата на мелоксикам кај пациенти на хемодијализа и во терминален стадиум на ренална инсуфициенција, не смее да биде поголема од 7,5 mg дневно. Кај пациенти со благо или средно тешко пореметување на реналната функција (пациенти со клиренс на креатининот поголем од >25 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата на мелоксикам.

Задршка на натриум, калиум и вода



Со употребата на НСАИЛ можна е индукција на задршка на натриум, калиум и вода и интерферирање со натриуретичните ефекти на диуретиците. Исто така, може да се појави намалување на антихипертензивен ефект на антихипертензивни лекови (видете дел 4.5). Како резултат на тоа, кај осетливи пациенти може да дојде до појава на едем, срцево затајување или хипертензија или нивно влошување. За овие ризични пациенти, се препорачува клинички мониторинг (видете дел 4.2 и 4.3).

Хиперкалиемија

Хиперкалиемијата може да биде поизразена кај дијабетес или при истовремена примена на лекови кои ја зголемуваат хиперкалиемијата (видете дел 4.5). Во такви случаи потребно е редовно следење на вредноста на калиум во крвта.

Комбинација со пеметрексед

Кај пациенти со блага до умерена бубрежна инсуфициенција кои примаат пеметрексед, употребата на мелоксикам треба да се прекине најмалку 5 дена пред почетокот, на денот на и најмалку 2 дена по употребата на пеметрексед (видете дел 4.5).

Останати предупредувања и мерки на претпазливост

Несаканите дејства доста често послабо ги поднесуваат постари особи, нежни или заслабени пациенти, поради што е потребно нивно внимателно мониторирање. Како и со другите НСАИЛ, претпазливост е потребна кај постари пациенти со ренална, хепатална или срцева дисфункција. Кај постарите пациенти има зголемена фреквенција на несакани дејства на НСАИЛ, особено гастроинтестинално крварење и перфорација кои можат да бидат фатални (видете дел 4.2).

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

Употребата на мелоксикам, може да ја наруши фертилноста и не се препорачува на жени кои се обидуваат да забременат. Кај жени кои имаат проблем да забременат или се под испитување за стерилитет, треба да се размисли за употребата на мелоксикам (видете дел 4.6).

Melcam таблетите содржат лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Ризици поврзани со хиперкалемија

Одредени лекови или терапевтски групи може да предизвикаат хиперкалемија: калиумови соли, диуретици кои штетаат калиум, инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ), ангиотензин рецептор антагонисти, нестероидни анти-инфламаторни лекови (со ниска молекуларна маса или нефракционирни) хепарин, циклоспорин, такролимус и триметоприм. Почетокот на хиперкалемија може да зависи од тоа дали има одредени



фактори.

Овој ризик се зголемува кога горенаведените лекови истовремено се употребуваат со мелоксикам.

Фармакодинамски интеракции

Други НСАИЛ и ацетилсалицилна киселина

Не се препорачува комбинација на мелоксикам со други НСАИЛ, вклучувајќи ацетилсалицилна киселина во дози ≥ 500 mg како еднократен внес или $\geq 3g$ како вкупно дневно дозирање.

Кортикостероиди (пример гликокортикостероиди)

При истовремена примена со кортикостероиди, потребна е претпазливост поради зголемениот ризик од крварење или гастроинтестинална улцерација.

Антикоагуланси или хепарин

Го зголемува ризикот од појава на крварење поради инхибиција на тромбоцитната функција и оштетување на гастродуоденалната мукоза. НСАИЛ може да го појачаат дејството на антикоагулансите, како што е варфаринот. Не се препорачува истовремена примена на НСАИЛ и антикоагуланси или хепарин во геријатриска примена или лекување (видете дел 4.4).

Во останатите случаи (пример, превентивни дози) на употреба на хепарин, потребна е претпазливост поради зголемен ризик од крварење.

Потребно е внимателно следење на INR и ако тоа е невозможно да се избегне таквата комбинација.

Тромболици и антиромботици

Го зголемува ризикот од појава на крварење поради инхибиција на тромбоцитната функција и оштетување на гастродуоденалната мукоза.

Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI)

Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење.

Диуретици, АКЕ инхибитори и антагонисти на ангиотензин II

НСАИЛ може да го намалат дејството на диуретиките и другите антихипертензиви.

Кај поедини пациенти со компрометирана ренална функција (пример дехидрирани или постари пациенти со нарушена ренална функција), истовремена примена на АКЕ инхибитори или ангиотензин на ангиотензин II и лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата, може да доведе до понатамошно влошување на реналната функција, вклучувајќи акутно ренално затајување кое е реверзибилно. Поради тоа, потребно е внимание, особено кај постари пациенти. На почетокот и повремено во тек на третманот се препорачува мониторирање на реналната функција како и правилна хидратација на пациентот.

Останати антихипертензиви (пример бета блокатори)



Може да дојде до намалување на антихипертензивното дејство на бета блокаторите (поради инхибиција на простагландините со вазодилаторен ефект).

Инхибитори на калцинеуриот (пример циклоспорин, такролимус)
НСАИЛ може да ја зголемат нефротоксичноста на инхибиторите на калцинеурин преку реналните простагландин посредувани ефекти. Во тек на комбинирана примена, потребно е да се следи реналната функција, особено кај постари пациенти.

Деферасирокс

Истовремена примена на мелоксикам со деферасирокс може да го зголеми ризикот од гастроинтестинални несакани дејства. Треба да се внимава при комбинирање на овие лекови.

Фармакокинетски интеракции: Влијание на мелоксикам врз фармакокинетиката на други лекови

Литиум

Докажано е дека НСАИЛ го зголемува нивото на литиум во плазма (преку намалување на реналната екскреција на литиум), со што може да се достигнат токсични вредности. Не се препорачува истовремена употреба на литиум и НСАИЛ (видете дел 4.4). Доколку комбинацијата е неопходна, плазма концентрациите на литиум треба внимателно да се следат за време на отпочнувањето, приспособувањето и повлекувањето на третманот со мелоксикам.

Метотрексат

НСАИЛ ја зголемуваат плазма концентрацијата на метотрексат преку редукција на тубуларната секреција. Поради тоа не се препорачува истовремена употреба на НСАИЛ кај пациенти кои примаат високи дози на метотрексат (повеќе од 15 mg/недела) (видете дел 4.4).

Ризикот од интеракции помеѓу НСАИЛ препарати и метотрексат треба да се земе во предвид и кај пациенти кои примаат ниска доза метотрексат, особено оние со пореметена ренална функција. Доколку комбинацијата е неопходна, треба да се контролира крвната слика и реналната функција.

Претпазливост е потребна и кога НСАИЛ и метотраксат се земаат во растојание помало од 3 дена, при што плазматските нивоа на метотрексат може да се покачат и да предизвикаат зголемена токсичност.

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

Пеметрексед

При истовремена употреба на мелоксикам со пеметрексед кај пациенти со благо или средно тешко пореметување на реналната функција (креатинин клиренс од 45-79 ml/min), употребата на мелоксикам треба да се паузира за 5 дена пред тоа, на денот на и 2 дена по употребата на пеметрексед. Ако комбинацијата на мелоксикам со пеметрексед е неопходна, пациентите треба



внимателно да се следат, особено за појава на миелосупресија и гастроинтестинални несакани дејства. Кај пациенти со тешко пореметување на реналната функција (креатинин клиренс под 45 ml/min), не се препорачува истовремена употреба на мелоксикам со пеметрексед.

Кај пациенти со нормална ренална функција (креатинин клиренс ≥ 80 ml / min), дози од 15 mg мелоксикам може да ја намалат елиминацијата на пеметрексед и, последователно, да ја зголемат појавата на негативни реакции од страна на пеметрексед. Затоа, потребна е претпазливост кога се употребува 15 mg мелоксикам истовремено со пеметрексед, кај пациентите со нормална ренална функција (креатинин клиренс ≥ 80 ml/min).

Фармакокинетски интеракции: Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на мелоксикам

Холестирамин

Холестираминот ја забрзува елиминацијата на мелоксикам, прекинувајќи ја ентерохепатичната циркулација. На тој начин клиренсот на мелоксикам се зголемува за 50%, а полувремето се намалува на 13 ± 3 часа. Наведената интеракција клинички е значајна.

Фармакокинетски интеракции: Ефект на комбинацијата на мелоксикам со други лекови на фармакокинетиката.

Перорални антидијабетици (препарати на сулфониуреа, натеглинид)

Мелоксикам се елиминира речиси целосно преку хепаталниот метаболизам, од кој приближно две третини е посредуван од цитохром (CYP) P450 ензимите (CYP 2C9 главен пат и CYP 3A4 минорен пат) и една третина преку други патишта, како што е пероксидазна оксидација. Потенцијалот за фармакокинетски интеракции треба да се има во предвид кога мелоксикам и лековите за кои е познато дека го инхибираат или се метаболизираат преку CYP 2C9 и/или CYP 3A4 се администрираат истовремено.

Интеракции преку CYP 2C9 може да се очекуваат во комбинација со медицински производи како што се орални антидијабетици (препарати на сулфониуреа, натеглинид), кои може да доведат до зголемено плазматско ниво на овие лекови и мелоксикам. Пациентите кои истовремено користат мелоксикам со препарати на сулфониуреа или натеглинид треба внимателно да се мониторираат за хипогликемија.

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

Педијатриска популација

Интеракциони студии се спроведени само кај возрасни

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

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 синтетаза 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 синтетаза инхибитори за време на органогенезата.

За време на првиот и вториот триместар од бременоста, мелоксикам не треба да се дава, освен ако е неопходно. Ако мелоксикам се дава кај жени кои се обидуваат да забременат или за време на првиот или вториот триместар од бременоста, треба да се даваат најмалите ефективни дози и времето 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.

- 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.

Поради горенаведеното, примената на мелоксикам во тек на последното тромесечје од бременоста е контраиндицирана.

Доење

Иако не постојат податоци специфични за мелоксикам, познато е дека НСАИЛ се излучуваат во мајчиното млеко. Мелоксикам е најден во млекото кај животите кои доеле. Поради тоа, не се препорачува примена на мелоксикам во период на доење.

Фертилитет

Употребата на мелоксикам, како и било кој друг лек за кој се знае дека ја инхибира синтезата на циклооксигеназа/простагландин, може да ја наруши фертилноста и не се препорачува на жени кои се обидуваат да забременат. Кај жени кои имаат проблем да забременат или се под испитување за стерилитет, треба да се размисли за употребата на мелоксикам.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

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

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



Меѓутоа, при појава на визуелни пореметувања вклучувајќи замаглен вид, зашеметеност, поспаност, вртоглавица или други пореметувања од страна на ЦНС, се препорачува воздржување од управување на возила или работни 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) (види дел 4.4).

Пријавени се едем, хипертензија и кардијално затајување, при примена на НСАИЛ.

Најчести регистрирани несакани дејства се од гастроинтестинална природа. Може да се јави пептички улкус, перфорација или крварење од гастроинтестиналниот систем, понекогаш со фатален исход, особено кај постари пациенти (видете дел 4.4). После примена на лекот забележани се наузеја, повраќање, пролив, флатуленција, опстипација, диспепсија, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматитис, егзацербација на колитис и Chron-ова болест (видете дел 4.4). Помалку често е забележана појава на гастритис.

Тешки кожни несакани реакции (SCARS): пријавени се Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (видете дел 4.4)

Подолу наведената зачестеност на несакани дејства се базира на соодветна зачестеност на појавување во 27 клинички испитувања во времетраење на лекувањето од барем 14 дена. Податоците се темелат на клинички испитувања во кои биле вклучени вкупно 15197 пациенти, кои биле третирани со дневна доза од 7,5 mg или 15 mg мелоксикам, во тек на период до една година.

Вклучени се и несакани дејства кои се појавиле како резултат на пријави од употреба на регистрирани производи

Несаканите реакции се рангирани според следнава конвенција:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$), непознато (не може да се проценат според достапните информации).

б) Табеларен приказ на несакани реакции

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку често: Анемија.

Ретко: Абнормален број на крвни клетки (вклучувајќи диференцијален број на леукоцити), леукопенија и тромбоцитопенија.

Пријавени се многу ретки случаи на агранулоцитоза (видете дел ц).



Нарушувања на имунолошкиот систем:

Помалку често: Алергиски реакции освен анафилактичка реакција или анафилактоидна реакција.

Непознато: Анафилактична реакција, анафилактоидна реакција.

Психијатриски нарушувања:

Ретко: Нарушувања во расположението, ноќни кошмари.

Непознато: Конфузија, дезориентација.

Нарушувања на нервниот систем:

Често: Главоболка

Помалу често: Зашеметеност, сомноленција.

Нарушувања на окото:

Ретко: Пречки во видот вклучувајќи и замаглен вид; конјуктивитис.

Нарушувања на увото и лабиринтот

Помалу често: Вертиго.

Ретко: Тинитус.

Кардијални нарушувања

Ретко: Палпитации.

Пријавено е срцева инсуфициенција, поврзана со примена на НСАИЛ.

Васкуларни нарушувања:

Помалку често: Хипертензија (видете дел 4.4), црвенило.

Респирашорни, торакални и медијастинални поремешувања:

Ретко: Астма кај пациенти алергични на ацетилсалицилна киселина или други НСАИЛ.

Гастроинтестинални пореметувања:

Многу често: Гастроинтестинални нарушувања како што се диспепсија, гадење, повраќање, абдоминална болка, опстипација, флатуленција, дијареа.

Помалку често: Окултно или макроскопско гастроинтестинално крварење, стоматитис, гастритис, еруктација.

Ретко: Колитис, гастродуоденален улцер, езофагитис.

Многу ретко: Гастроинтестинална перфорација.

Непознато: Панкреатитис.

Гастроинтестиналната хеморагија, улцерација или перфорација може да бидат тешки и потенцијално фатални, посебно кај постари лица (видете дел 4.4).

Хепатобилијарни нарушувања:

Помалку често: Промени во лабораториските тестови со кои се испитува хепаталната функција (пр. зголемени вредности на трансаминазите или билирубинот).

Многу ретко: Хепатитис.



Нарушувања на кожата и субкутаните ткива

Помалку често: Ангиоедем, пруритус, исип.

Ретко: Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, уртикарија.

Многу ретко: Булозен дерматитис, мултиформен еритем.

Непознато: Фотосензитивни реакции.

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку често: Ретенција на натриум и вода, хиперкалиемија (видете дел 4.4), абнормалности во лабораториските тестови за реналната функција (зголемени вредности на креатинин и/или уреа во серум).

Многу ретко: Акутна ренална инсуфициенција, особено кај пациенти со ризик фактори (видете дел 4.4).

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката

Непознато: неплодност кај жени, одложена овулација.

Општи нарушувања и реакции на местото на примена

Помалку често: Едем, вклучувајќи едем на долните екстремитети.

в) Податоци кои се однесуваат на поединечни сериозни несакани дејства и/или несакани дејства кои често се појавуваат

Забележани се многу ретко случаи на агранулоцитоза, особено кај пациенти кои истовремено со мелоксикам земале и други потенцијално миелотоксични лекови (видете дел 4.5).

г) Несакани дејства кои не се јавиле при употреба на мелоксикам, но може да се препишат на други лекови од оваа група

Пријавени се случаи на органско оштетување на бубрезите кое веројатно резултира со акутно затајување на реналната функција: многу ретки случаи на интерстицијален нефритис, акутна тубуларна некроза, нефротски синдром и папиларна некроза (видете дел 4.4).

Пријавување на суспектни несакани реакции

Несаканите дејства 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/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Симптоми поврзани со акутно предозирање со НСАИЛ (нестероидни антиинфламаторни лекови) најчесто се: летаргија, поспаност, мачнина, повраќање и епигастрична болка. Обично овие симптоми се повлекуваат после вообичаени мерки за одржување на нормалната функција на организмот. Може да дојде и до гастроинтестинално крварење. Како последица на тешко труење може да се јави: хипертензија, акутно затајување на реналната функција, пореметена хепатална функција, респираторна депресија, кома, конвулзии, кардиоваскуларен колапс и застој срцевата работа. При примена на НСАИЛ во терапевтски дози, забележани се



анафилактоидни реакции, кои може да се јават и при предозирање.

Третман

По предозирање со НСАИЛ, кај пациентите треба да се употреби симптоматска и супортивна терапија. Во клинички студии докажано е забрзано отстранување на мелоксикам со употреба на холестирамин во орални дози од 4 g, дадени три пати на ден

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Антиинфламаторен и антиревматски лек, оксикам

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

Абсорпција

По перорална примена, мелоксикамот добро се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт, што резултира со висока абсолютна биорасположивост од 90%.

После еднократна администрација на цврсти перорални форми на мелоксикам, максимална плазма концентрација се постигнува во рок од 5-6 часа.

При повеќекратно дозирање, состојба на динамичка рамнотежа се постигнува за 3 до 5 дена. Плазма концентрацијата при еднаш дневно дозирање е со релативно мали флукуации од 0,4-1,0 ug/ml за дози од 7,5mg и 0,8-2,0 ug/ml за дози од 15mg, соодветно (C_{min} и C_{max} во рамнотежна состојба, соодветно).

Максималната плазма концентрација на мелоксикам во состојба на динамичка рамнотежа се достигнува за 5 до 6 часа.

Храната и употребата на неоргански антациди немаат влијание врз апсорпцијата на мелоксикам.

Дистрибуција

Мелоксикам многу силно 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 11L. Интериндивидуалните варијации се движат од 7-20%. Волуменот на дистрибуција по администрација на



повеќекратни орални дози на мелоксикам (7,5 до 15 mg) е околу 16L со коефициентите на варијација од 11 до 32%.

Биотрансформација

Мелоксикамот подлежи на интензивна метаболна 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 до помал опсег (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%, односно 4% во однос на администрираната доза.

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, i.m. и i.v. администрација. Тоталниот плазма клиренс е околу 7-12 ml/min, по единечна доза администрирана орално, интравенски или ректално.

Линеарност/не-линеарност

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

Посебни популации

Хепатална/ренална инсуфициенција

Ниту хепаталната, ниту богатата до умерена ренална инсуфициенција имаат значителен ефект на фармакокинетиката на мелоксикам. Пациентите со умерена ренална инсуфициенција имаат значителни повисок вкупен клиренс на лекот. Кај пациенти со терминална ренална инсуфициенција забележано е намалено врзување за протеините.

При терминална ренална инсуфициенција, зголемувањето на волуменот на дистрибуција резултира со зголемена концентрација на слободен мелоксикам (видете дел 4.2 и 4.3).

Постари лица:

Кај постари машки испитаници се покажале слични средни фармакокинетски параметри, во споредба со оние од млади машки испитаници. Кај постари женски пациенти се покажале повисоки вредности на AUC и подолго полувреме на елиминација, во споредба со оние од млади лица од двата пола.

Плазма клиренсот при состојба на динамичка рамнотежа кај постари лица е малку намален во однос на помлади пациенти (видете дел 4.2).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ 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 - 1mg/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 (7,5mg-15mg) со фактор од 10 до 5 на mg/kg (лице со 75 kg). Утврдени се фетотоксични ефекти на крај од гестацијата, поврзани со сите простагландин синтетаза инхибитори. Нема податоци за појава на мутагени ефекти, ниту во ин витро ниту во ин виво испитувањата.

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

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Натриум цитрат
Лактоза монохидрат (Pharmatose DCL 15)
Микрокристална целулоза (Ph 102)
Поливинилпиролидон K25
Колоиден силикон диоксид (Aerosil 200)
Кросповидон CL
Магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци од датумот на производство.
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.
Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

таблета, 7,5mg, 10 таблети (блистер 1x10) / кутија
таблета, 15mg, 10 таблети (блистер 1x10) / кутија

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

/

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

за Melcam 7,5mg

за Melcam 15mg

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

Melcam 7,5mg: 11-633/2 од 26.12.2019

Melcam 15mg: 11-6337/2 од 24.01.2020

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2020 година

