

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕН!

ДАТА 24.10.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Noflamen[®] 7,5 mg tablets

Noflamen[®] 15 mg tablets

Нофламен 7,5 mg таблетки

Нофламен 15 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: всяка таблетка съдържа 7,5 mg и 15 mg мелоксикам (meloxicam).

Помощни вещества:

Таблетки от 7,5 mg

Всяка таблетка съдържа 14,25 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

Таблетки от 15 mg

Всяка таблетка съдържа 28,50 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки от 7,5 mg

Бледо жълти, кръгли, плоски, със скосени ръбове, почти без мирис таблетки, със стилизирано „E” и „361” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Таблетки от 15 mg

Бледо жълти, кръгли, плоски, със скосени ръбове, почти без мирис таблетки, със стилизирано „E” и „362” от едната страна и делителна черта от другата страна

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1.Терапевтични показания

Noflamen е нестероидно противовъзпалително лекарство средство (НСПВС), показано за лечение на следните заболявания:

- Краткотрайно симптоматично лечение на обострена остеоартроза;
- Продължително симптоматично лечение на ревматоиден артрит;
- Продължително симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Рискът от появата на нежелани лекарствени реакции може да бъде намален чрез предписване на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, с което се постига контрол на симптомите (виж т. 4.4.).

Обострена остеоартроза: 7,5 mg дневно. Ако е необходимо дневната доза може да бъде увеличена до 15 mg.

Ревматоиден артрит: 15 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg дневно.

Анкилозирац спондилит: 15 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg дневно.

Максималната дневна доза meloxicam е 15 mg.

Таблетките трябва да се приемат с вода или друга течност по време на хранене.

Юноши

Препоръчителната максимална доза за лечение на юноши е 0,25 mg/kg телесно тегло. Не е уточнена дозата, подходяща за деца и затова Noflamen трябва да се прилага само за лечение на възрастни и юноши над 15-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст и такива с увеличен риск от нежелани лекарствени реакции (виж т. 5.2)

Препоръчителната доза за продължително лечение на пациенти в старческа възраст с ревматоиден артрит и анкилозирац спондилит е 7,5 mg дневно. Пациенти с увеличен риск от развитие на нежелани лекарствени реакции трябва да започват лечението със 7,5 mg дневно (виж т. 4.4.).

Чернодробни увреждания

Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания (за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност виж т. 4.3.).

Бъбречни увреждания

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност на хемодиализа, дневната доза не трябва да надхвърля 7,5 mg. Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения (такива с креатининов клирънс > 25 ml/min). (За пациенти с тежка бъбречна недостатъчност без хемодиализа виж т. 4.3.).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към meloxicam или към някое от помощните вещества. Може да се развие кръстосана алергия към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС. Noflamen не трябва да се предписва на пациенти, които са развили симптоми на астма, ангионевротичен едем, уртикария или назални полипи, вследствие на приложението на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС.

Други противопоказания:

- тежка сърдечна недостатъчност;
- остра или хронична гастроинтестинална язва или анамнеза за хронична пептична язва/кръвоизлив (при два или повече доказани отделни епизода на улцерация или кървене);
- анамнеза за гастроинтестинално кървене или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВС;
- тежко чернодробно увреждане;



- тежко бъбречно увреждане без хемодиализа;
- възраст под 15 години;
- бременност и кърмене;
- гастроинтестинално кървене, цереброваскуларно кървене или друг вид кървене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рискът от появата на нежелани лекарствени реакции може да бъде намален чрез предписване на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, с която се постига терапевтичен резултат (виж т. 4.2. и гастро-интестинален и кардио-васкуларен риск по-долу).

Едновременното приложение на Noflamen с други НСПВС (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2) трябва да се избягва.

Гастро-интестинални ефекти

Както и при другите НСПВС гастро-интестинално кървене, улцерация или перфорация, в редки случаи фатални са били наблюдавани при приложението на meloxicam, по всяко време на лечението, с или без предупреждаваща симптоматика или предишна анамнеза за сериозни гастро-интестинални инциденти.

При пациенти в старческа възраст е увеличена честотата на нежеланите лекарствени реакции вследствие на приложението на НСПВС, особено кървене и перфорация на гастро-интестиналния тракт, които могат да бъдат по-сериозни от обичайните и фатални (виж т. 4.8.).

Рискът от кървене, улцерация и перфорация на гастро-интестиналния тракт става по-висок при увеличаване дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено ако тя е усложнена от кръвоизлив или перфорация (виж т. 4.3.) и при пациенти в старческа възраст. В тези случаи лечението се започва с най-ниската налична доза. Също така могат да се назначат протективни лекарства (например misoprostol или инхибитори на протонната помпа), а също и в случаите, когато пациентите са на лечение с ниски дози аспирин или други лекарства, които могат да увеличат гастро-интестиналния риск (виж по-надолу и т. 4.5.).

Пациенти с анамнеза за увреждане на гастро-интестиналния тракт, особено такива в старческа възраст трябва да уведомяват веднага за всяка необичайна абдоминална симптоматика (най-вече кървене от тракта), особено в началото на лечението. Трябва да се обърне внимание на пациентите приемащи едновременно лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, такива като перорални кортикостероиди, антикоагуланти (warfarin), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромбоцитни лекарства (аспирин, ticlopidin) (виж т. 4.5.).

Ако се появят гастро-интестинални оплаквания пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани и лекарството да бъде спряно, ако се появи кървене или улцерация от гастро-интестиналния тракт.

НСПВС трябва да се прилагат много внимателно при пациенти с анамнеза за гастро-интестинални заболявания (улцеративен колит, болест на Crohn), защото заболяването може да се изостри (виж т. 4.8.).

Кожни реакции

Много рядко при приложението на НСПВС са наблюдавани тежки кожни реакции, някои от които фатални, които включват екسفолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (виж т. 4.8.). Изглежда, че рискът



от развитието на горните е по-висок в началото на лечението, като реакциите в повечето случаи настъпват в първия месец от лечението. Лечението с Noflamen трябва да бъде преустановено при първата поява на кожен обрив, мукозни лезии или какъвто и да е белег на повишена чувствителност.

Функционална бъбречна недостатъчност

НСПВС потискат синтеза на бъбречните простагландини, които играят важна роля в осигуряване на бъбречната перфузия. При пациенти с намален бъбречен кръвоток и намален кръвен обем, приложението на НСПВС може да доведе до декомпенсиране на латентна бъбречна недостатъчност. При преустановяване на лечението обаче бъбречната функция се възстановява до състоянието преди започване на лечението. При дехидратирани пациенти рискът е висок, а също и при тези с конгенствивна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, нефротичен синдром или манифестна бъбречна недостатъчност, а също и при тези на лечение с диуретици или такива след голяма хирургична интервенция водеща до хиповолемия. При тези пациенти е необходимо внимателно проследяване на диурезата и бъбречната функция в началото на лечението.

В редки случаи приложението на НСПВС може да стане причина за интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна некроза или нефротичен синдром. При пациенти на хемодиализа поради краен стадий на бъбречна недостатъчност дневната доза не трябва в никакъв случай да надхвърля 7,5 mg. При лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 25 ml/min) не е необходимо дозата да бъде намалена.

Нарушения в чернодробната функция

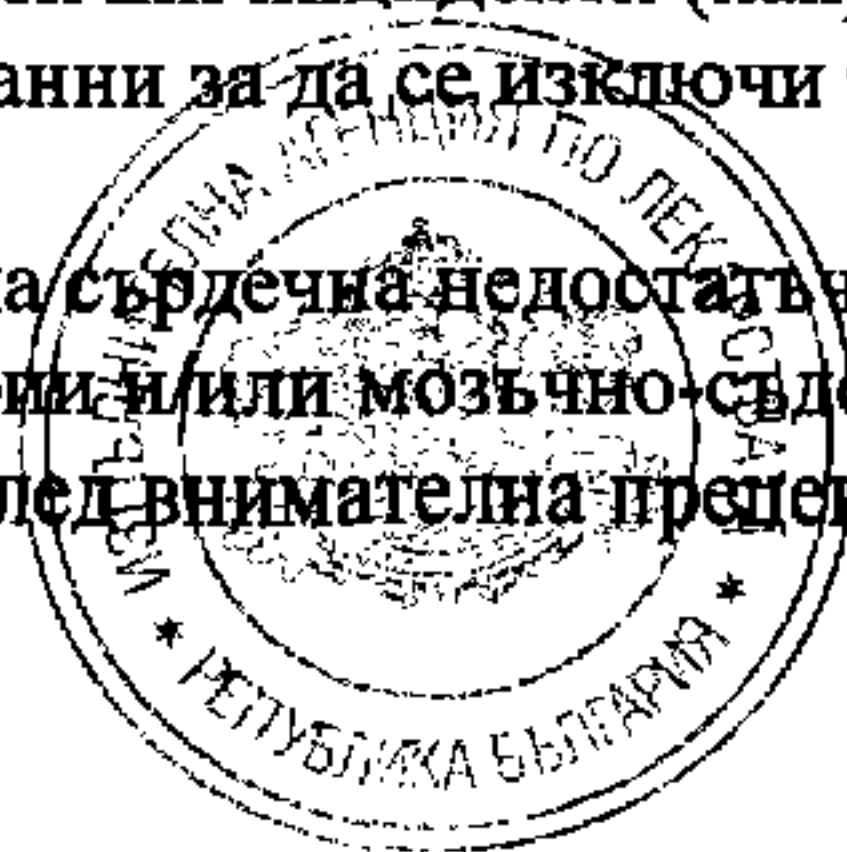
Както и при приложението на повечето НСПВС понякога могат да се наблюдават увеличения в нивата на серумните трансаминази или абнормни промени на други параметри на чернодробната функция. Повечето от тези промени са преходни и леки. Ако промяната на даден лабораторен параметър е значителна или персистира, приложението на meloxicam трябва да бъде спряно и да се предприемат подходящи изследвания. Не е необходимо намаляване на дозата при чернодробна цироза със стабилно клинично протичане.

Нежеланите лекарствени реакции се понасят по-трудно от пациенти в старческа възраст и такива с отслабени защитни сили на организма, затова те се нуждаят от внимателно наблюдение. Както и при другите НСПВС особено внимание е необходимо когато meloxicam се дава при пациенти в старческа възраст, понеже честотата на нарушение на бъбречната, чернодробната и сърдечната функция се увеличава с възрастта.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е повишено внимание по време на лечението на пациенти с хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и отоци при приложението на НСПВС. Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни за да се изключи такъв риск при използването на meloxicam.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, диагностицирани заболявания на периферните артерии и/или мозъчно-съдови увреждания трябва да се лекуват с meloxicam само след внимателна преценка.



Същото се отнася и преди започване на продължително лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Фертилитет

Приложението на meloxicam, както и на всяко друго лекарство потискащо синтеза на циклооксигеназата/простагландините може да увреди фертилитета и не се препоръчва при жени опитващи се да забременеят. При жени със затруднено забременяване или такива изследвани по повод инфертилитет трябва да се разгледа преустановяване на лечението с meloxicam.

Задръжка на натрий и вода

Възможна е задръжката на натрий и вода с риск от развитие на едем, хипертония или утежняване на съществуващата хипертонията, утежняване на съществуваща сърдечната недостатъчност. Необходимо е да се осигури подходящо клинично наблюдение още от началото на лечението в случай на хипертония или сърдечна недостатъчност. Възможно е антихипертензивния ефект да се намали (виж т. 4.5.). Може да се провокира задръжка на натрий, калий и вода и взаимоповлияване с натрий-уретичния ефект на диуретиците и впоследствие е възможно обостряне на състоянието при пациенти със сърдечна недостатъчност или хипертония при лечение с НСПВС (виж т. 4.2. и т. 4.3.).

Хиперкалиемия

Диабетът или неговото едновременно лечение могат да провокират хиперкалиемия (виж т. 4.5.). Необходимо е редовното проследяване нивата на калий в пазмата в такива случаи. Нежеланите лекарствени реакции се понасят по-трудно от пациенти в старческа възраст и такива с отслабени защитни сили на организма, затова те се нуждаят от внимателно наблюдение. Както и при другите НСПВС особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст, при които бъбречната, чернодробната и сърдечната функция са често увредени. Пациенти в старческа възраст са с увеличена честота на нежелани лекарствени реакции към НСПВС, особено гастро-интестинално кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (виж т. 4.2.).

Meloxicam, както и останалите НСПВС могат да маскират симптомите на налично инфекциозно заболяване.

Всяка таблетка Noflamen 7,5 mg съдържа 14,25 mg лактоза, а всяка таблетка Noflamen 15 mg съдържа 28,50 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат). Пациенти с редките наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

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

- *Други НСПВС (включително салицилати):* едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от гастро-интестинални улцерации и кръвоизлив поради синергичния им ефект.
- *Перорални антикоагуланти, тромболитици и антитромбоцитни лекарствени продукти:* НСПВС могат да увеличат ефектите на тези лекарствени продукти: както



на пероралните антикоагуланти (acenokumarol, warfarin), ticlopidine, clopidogrel, така и на парентерално прилаганите хепарин и тромболитични лекарствени продукти. Затова и поради възможната увреда на стомашно-чревната лигавица рискът от кървене може да бъде увеличен (виж т. 4.4.). Ако такава комбинация се налага, необходимо е внимателно проследяване на ефектите на антикоагулантите.

- *Литий*: НСПВС увеличават плазменото ниво на литий. Последното трябва да бъде внимателно проследявано по време на началото, прецизирането и преустановяването на лечението с meloxicam.

- *Methotrexate*: подобно на другите НСПВС meloxicam може да увеличи токсичността на methotrexate върху органите на хемопоезата. Необходима е внимателна преценка на резултатите от броенето на левкоцитите при едновременното им приложение.

- *Контрацептиви*: НСПВС намаляват ефективността на вътрематочните пясари (спирали).

- *Диуретици*: лечението с НСПВС е свързано с риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти. Пациенти приемащи едновременно meloxicam и диуретици трябва да следят за адекватен прием на течности като тяхната бъбречна функция трябва да бъде проследявана в началото на лечението.

- *Антихипертензивни лекарствени продукти (бета-блокери, вазодилататори, диуретици)*: поради потискането на простагландините с вазодилаторен ефект е възможно намаление на антихипертензивния ефект.

- *АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти*: НСПВС (включително ацетилсалициловата киселина при дози по-големи от 3 g дневно) и ангиотензин II рецепторните антагонисти упражняват синергичен ефект на намаляване на гломерулната филтрация, който може да бъде усилен на фона на променена бъбречна функция. При пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти тази комбинация може да доведе до остра бъбречна недостатъчност чрез въздействие директно върху гломерулната филтрация. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция в началото и по време на лечението, а също и редовното приемане на течности от пациента. Освен това едновременното приложение може да намали антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните антагонисти като доведе до намаляване на ефективността им (поради потискане на простагландините с вазодилаторен ефект).

- *Cholestyramine*: ускорява елиминирането на meloxicam чрез свързване на последния в гастро-интестиналния тракт.

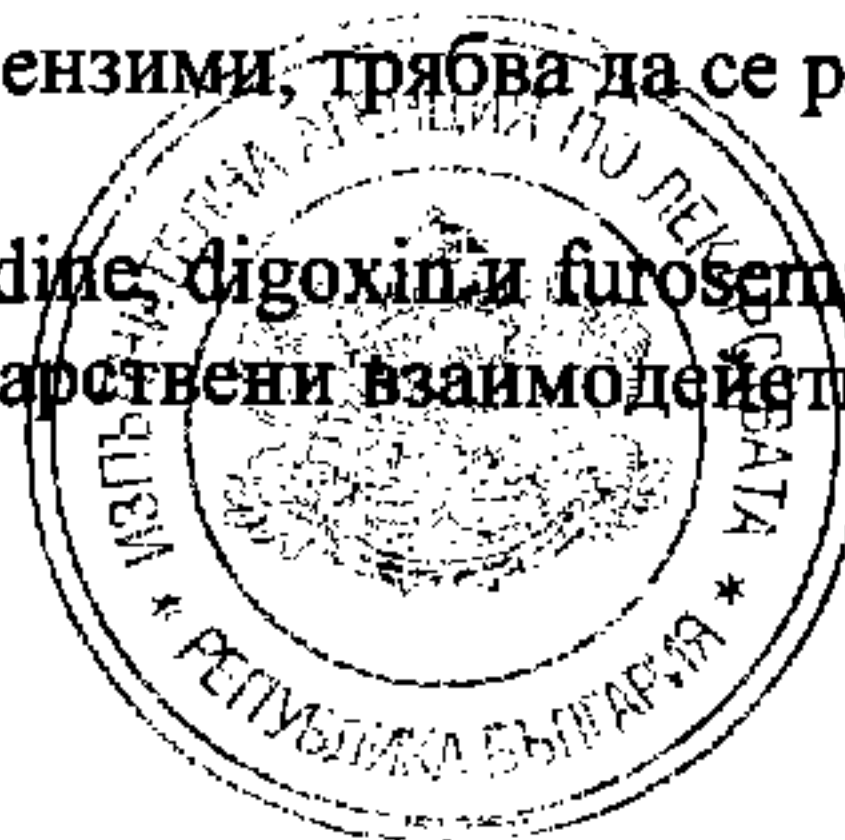
- *Cyclosporin*: нефротоксичността му може да бъде увеличена в присъствието на НСПВС чрез простагландинмедиирани ефекти върху бъбреците. При едновременното приложение е необходимо проследяване на бъбречната функция.

- *Кортикостероиди*: рискът от гастро-интестинално кървене и улцерация е повишен (виж т. 4.4.).

- *SSRI (инхибитори на обратното захващане на серотонина)*: повишен риск от гастро-интестинално кървене и улцерация (виж т. 4.4.).

Meloxicam се метаболизира почти изцяло в черния дроб. Около 2/3 от метаболизираното количество се разгражда от цитохром (CYP) P-450 ензимната система (главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен от CYP3A4 изоензимите), а оставащата 1/3 се метаболизира по други пътища (например пероксидиране). Затова при едновременно приложение на инхибиторите на CYP2C9 и/или CYP3A4 изоензимите и на лекарства метаболизирани от тези ензими, трябва да се разглежда възможността от лекарствено взаимодействие.

При едновременното приложение с антиацид, cimetidine, digoxin и furosemide не са намерени клинично-значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия.



Не може да се изключи възможността от лекарствено взаимодействие между meloxicam и перорални антидиабетни лекарствени продукти.

4.6.Бременност и кърмене

Бременност

Потискането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембриофеталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват увеличен риск от недоносване и сърдечни малформации и гастрошизис при използване на инхибитори на простагландиновата синтеза в ранните фази на бременността. Абсолютния риск от кардио-васкуларни малформации е увеличен от по-малко от 1 % до приблизително 1,5 %. Счита се, че рискът се увеличава с увеличение на дозата и продължителността на лечението. Приложението на инхибитори на простагландиновата синтеза при животни е довело до увеличение на загубването на бременността, пре- и постимплантацията и ембриофетален леталитет. Увеличената честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови е наблюдавана при животни третирани с инхибитори на простагландиновата синтеза по време на органогенезата. По време на първия и втория триместър на бременността meloxicam не трябва да се прилага освен ако не е ясно обосновано. Ако лекарството се използва от жена опитваща се да забременее или по време на първия или втория триместър на бременността дозата и продължителността на лечението трябва да бъдат минимални.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да причинят на плода:

- кардио-пулмонални увреждания (преждевременно затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);
- бъбречни нарушения, които могат да прогресират до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион;

на майката и новороденото в края на бременността:

- удължаване на времето на кървене в резултат на антиагрегиращ ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- потискане на маточните контракции, което води до забавено или протрахирано раждане.

Следователно, meloxicam е противопоказан през третия триместър на бременността.

Кърмене

Макар и да няма данни по отношение на meloxicam известно е, че НСПВС преминават в кърмата. Следователно приложението при кърмачки трябва да се избягва.

4.7.Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Ако се появят зрителни нарушения или сънливост, световъртеж и други нарушения във функциите на ЦНС, не се препоръчва шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за едем, хипертония и сърдечна недостатъчност при лечение с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт, виж т. 4.4.).

Причинно-следствената връзка между приложението на meloxicam и изброените по-долу нежелани лекарствени реакции не може да бъде изключена. Посочените честоти се базират на честотата на възникване намерена в клиничните проучвания независимо от каква да е причинно-следствена връзка. Информацията е получена от клинични проучвания включващи 3750 пациента приемали перорални дневни дози meloxicam 7,5 mg или 15 mg до 18 месеца (средна продължителност на лечението 127 дни).

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по групи според честотата на възникването им както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10000$).

Сърдечни нарушения:

Чести: развитие на отоци.

Нечести: повишаване на кръвното налягане, палпитации, зачервяване.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: анемия.

Нечести: нарушения в броя на кръвните клетки (например левкопения, тромбоцитопения).

Едновременното приложение с потенциално миелотоксични лекарства (най-вече methotrexate) може да увеличи риска от цитопения.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: вертиго, шум в ушите, сънливост.

Редки: обърканост, дезориентация, промени в настроението.

Нарушения на окото:

Редки: конюнктивит, нарушения в зрителната острота, замъглено виждане.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Редки: Провокиране на астматични пристъпи е наблюдавано при някои пациенти след приложението на аспирин или други НСПВС (meloxicam).

Гастро-интестинални нарушения:

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са гастро-интестиналните. Могат да се появят пептична язва, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога фатални, особено при пациенти в старческа възраст.

Чести: диспепсия, гадене и повръщане, абдоминална болка, констипация, флатуленция, диария.



Нечести: регургитации, езофагит, стомашна и/или дуоденална язва, окултни или макроскопски кръвоизливи.

Редки: гастроинтестинална перфорация, колит, хепатит, гастрит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: увеличени нива на креатинина и уреята.

Редки: остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: сърбеж, обриви.

Нечести: стоматит, уртикария.

Редки: реакции на фоточувствителност, спорадично са наблюдавани булозни кожни реакции (такава като erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: ангиоедем и животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност (анафилактична/анафилактоидна реакции).

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: преходни нарушения в изследванията на чернодробната функция.

Редки: хепатит.

4.9.Предозиране

Симптомите на остро предозиране с НСПВС се свеждат до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болки в епигастриума, които обикновено отзвучват след поддържащото лечение. Може да се появи гастро-интестинално кървене. Тежко отравяне може да предизвика хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробно увреждане, потискане на дишането, кома, конвулсии, сърдечно-съдов колапс и сърдечен арест. Наблюдавани са анафилактоидни реакции при приемане на терапевтична доза НСПВС, но такива могат да се появят и при предозиране. Meloxicam няма антидот, следователно пациентите в случай на интоксикация трябва да бъдат третирани по обичайния начин, в случай на гастро-интестинална интоксикация (например със стомашна промивка и да се предприеме симптоматично лечение). Както е установено в клиничните проучвания елиминирането на meloxicam може да бъде ускорено чрез приложение на cholestyramine.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероидни.

АТС код: M01A C06

Meloxicam е нестероидно противовъзпалително лекарство (НСПВС) от групата на оксикамите с антиинфламаторен, аналгетичен и антипиретичен ефект показани в предклиничните проучвания. Антиинфламаторният ефект на meloxicam е доказан в



класически експериментални модели на възпаление. НСПВС (включително meloxicam) вероятно имат общ механизъм на действие: те потискат биосинтезата на простагландините, известни медиатори на възпалението чрез инхибиране на простагландин-синтетазата.

Meloxicam притежава по-голяма терапевтична ширина, отколкото другите традиционни НСПВС. *In vivo* meloxicam потиска синтезата на простагландините в местата на възпалението по-ефективно, отколкото тази в стомашната лигавица или бъбреците.

Тази разлика вероятно е свързана с факта че meloxicam е по-моцнен инхибитор на COX-2 отколкото на COX-1 ензима. Предполага се, че повлиявайки първият, НСПВС упражняват техните терапевтични ефекти, докато потискането на структурния COX-1 ензим причинява гастро-интестиналните и бъбречни нежелани ефекти.

Селективния COX-2 инхибиторен ефект на meloxicam е бил показан в различни *in vitro* и *ex vivo* експериментални модели.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

Meloxicam се резорбира добре от гастро-интестиналния тракт като бионаличността му е 89 % след перорално приложение. След единична доза от 1 таблетка, максималната плазмена концентрация се достига за 5 – 6 часа. Плазмените нива на meloxicam са пропорционални на приетата доза (7,5 mg или 15 mg).

Устойчиво състояние може да бъде достигнато в 3 до 5 дни лечение. При продължително лечение за период по-дълъг от 1 година плазмената концентрация е подобна на тази, постигната в началото на устойчивото състояние. Еднократното дневно приложение води до плазмена концентрация на лекарството с относително малки “peak-through” флукутации в диапазона 0,4 – 1,0 micrograms/ml за 7,5 mg дози и 0,8 – 2,0 micrograms/ml за 15 mg дози. Минималните и максималните плазмени концентрации след достигане на устойчивото състояние в няколко случая са извън посочения диапазон. Резорбцията на meloxicam след перорално приложение не се повлиява от едновременния прием на храна.

Разпределение:

В системното кръвообръщение повече от 99 % от meloxicam е свързан с плазмените протеини, най-вече с албумин.

Meloxicam прониква добре в синовиалната течност и се намира в концентрации приблизително половината от плазмените.

Обемът на разпределение е нисък средно 11 литра, интериндивидуалната вариация е в порядъка на 30 – 40 %.

Биотрансформация:

Meloxicam претърпява екстензивна чернодробна трансформация. Почти цялата приета доза се превръща в 4 метаболита, всички от които са фармакодинамично неактивни.

Основният метаболит е 5'-carboxymeloxicam (60 % от дозата), който се формира от оксидирането на интермедиерния метаболит 5'- hydroxymethylmeloxicam (9 % от дозата) и се екскретира в по-малка степен. *In vitro* проучванията показват че CYP 2C9 играят важна роля в този метаболитен път; CYP 3A4 изоензима играе по-малка роля. Другите 2 метаболита, които представляват 16 % и 4 % от приетата доза са получени вероятно от пероксидази.



Елиминирание:

Meloxicam се екскретира главно под формата на метаболити в еднаква степен с урината и фецеса. По-малко от 5 % от дневната доза се екскретира непроменена във фецеса, а в урината се намират само следи.

Чернодробната и леката до умерена бъбречна недостатъчност нямат значителен ефект върху фармакокинетиката на meloxicam.

Средният елиминационен полуживот е около 20 часа. Общият плазмен клирънс е 8 ml/min средно и е малко по-нисък в старческа възраст.

5.3.Предклинични данни за безопасност

В предклиничните проучвания е установено, че токсикологичният профил на meloxicam е еднакъв с този на НСПВС: гастро-интестинални улцерации и ерозии, бъбречна папиларна некроза са наблюдавани при хронично приложение на високи дози в два животински вида.

Проучвания върху репродуктивността при плъхове са показали намаляване броя на овулациите, потискане на имплантацията и ембриотоксични ефекти при токсични за майката дози от 1 mg/kg и по-високи.

Горните дози надхвърлят клиничната доза 5 до 10 пъти. Фетотоксичните ефекти описани в края на бременността са общите за всички инхибитори на простагландиновите синтезни инхибитори.

Няма намерени доказателства за мутагенни ефекти *in vitro* или *in vivo*.

Не е намерен карциногенен ефект при плъхове, а при мишки се прояви в дози далеч надхвърлящи клиничните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1.Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат
Силициев диоксид колоиден безводен
Повидон К-25
Натриев цитрат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Целулоза микрокристална

6.2.Несъвместимости

Неприложимо.

6.3.Срок на годност

30 месеца.



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25⁰С. Да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

10 и 20 таблетки в ОРА/АI/PVC//АI блистер поставени в картонена кутийка заедно с листовката за пациента.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
H-1106, Keresztúri út 30-38.
BUDAPEST, УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

02.08.2006 г. (Референтна страна членка)

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

