

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБР - 01
ДАТА 6642/14 01 2010

BY-20080213/24 10.08

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Антренд 15 mg таблетки
Antrend 15 mg tablets

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа Мелоксикам 15 mg.

Антренд 15 mg таблетки съдържат 126 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните съставки виж т. 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки

Светложълти, кръгли, двойно изпъкнали, със скосен ръб таблетки, с изрязани В и 19 от двете страни на делителната линия на едната страна и с гладка повърхност от другата страна.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Краткосрочно симптоматично лечение при обостряне на остеоартроза.
Дългосрочно симптоматично лечение при ревматоиден артрит или при анкилозирац спондилит.

4.2 **Дозировка и начин на приложение.**

Перорална употреба.

Общата дневна доза трябва да се взема като единична доза с вода или друга течност по време на хранене.

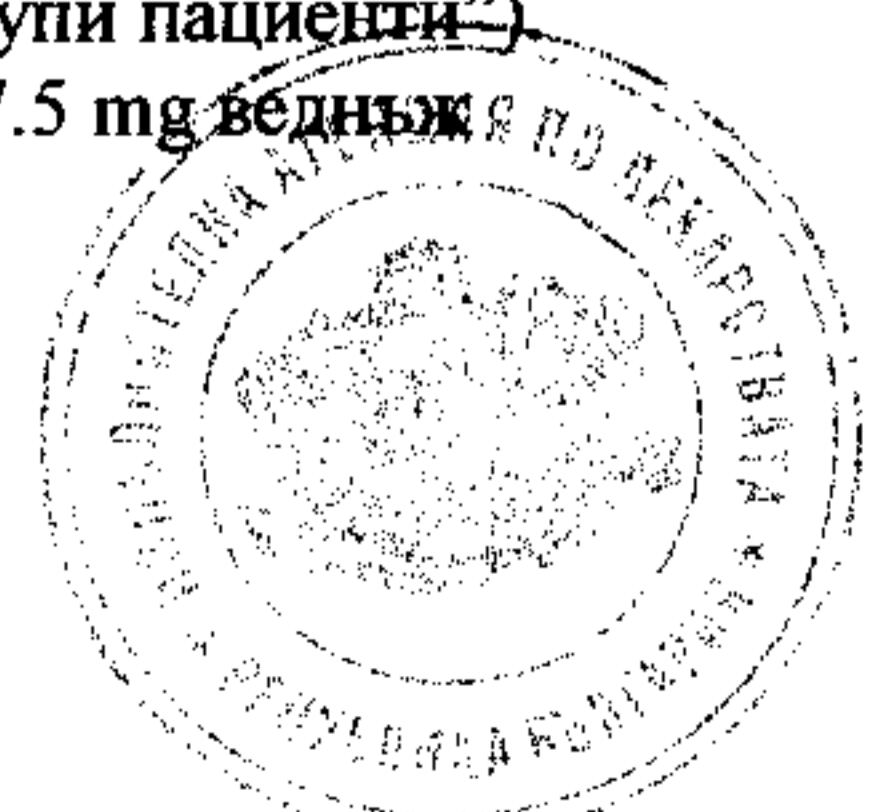
Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вижте т. 4.4).

Нуждите на пациента за симптоматично облекчение и отговор на лечението трябва да се преразглеждат периодично, особено при пациенти с остеоартроза.

Обостряне на остеоартроза: 7.5 mg еднократно дневно (една таблетка от 7.5 mg или половин таблетка от 15mg). При липса на ефект, дозата може да се увеличава до 15 mg еднократно дневно (две таблетки от 7.5 mg или една таблетка от 15 mg).

Ревматоиден артрит, анкилозирац спондилит: 15 mg еднократно дневно (две таблетки от 7.5 mg или една таблетка от 15 mg). (вижте също и "Специални групи пациенти")
В зависимост от лечебния ефект, дозата може да бъде редуцирана до 7.5 mg веднъж дневно (една таблетка от 7.5 mg или половин таблетка от 15 mg).

ДА НЕ СЕ ПРЕВИШАВА ДНЕВНАТА ДОЗА ОТ 15 mg.



Дозата трябва да се приема еднократно дневно с вода или с друга течност по време на хранене.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст или такива, при които рискът от поява на нежелани реакции е по-висок (вижте т. 5.2):

При пациентите в напреднала възраст препоръчаната доза за дългосрочно лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит е 7.5 mg дневно. Пациенти, при които рискът от поява на нежелани реакции е по-висок трябва да започнат лечението със 7.5 mg дневно (вижте т. 4.4).

Бъбречна недостатъчност (вижте т. 5.2):

При диализирани пациенти с тежка бъбречна недостатъчност дневната доза не трябва да надхвърля 7.5 mg. При болни с лека до умерена бъбречна недостатъчност (т. е. с креатининов клирънс над 25 ml/min) не се налага редукция на дозата. (За пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на хемодиализа вижте т. 4.3).

Чернодробна недостатъчност:

Не се налага редукция на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. (За болни с тежко нарушение на чернодробната функция вижте т. 4.3).

Деца:

Антренд не трябва да се прилага при деца на възраст под 15 години.

4.3 Противопоказания

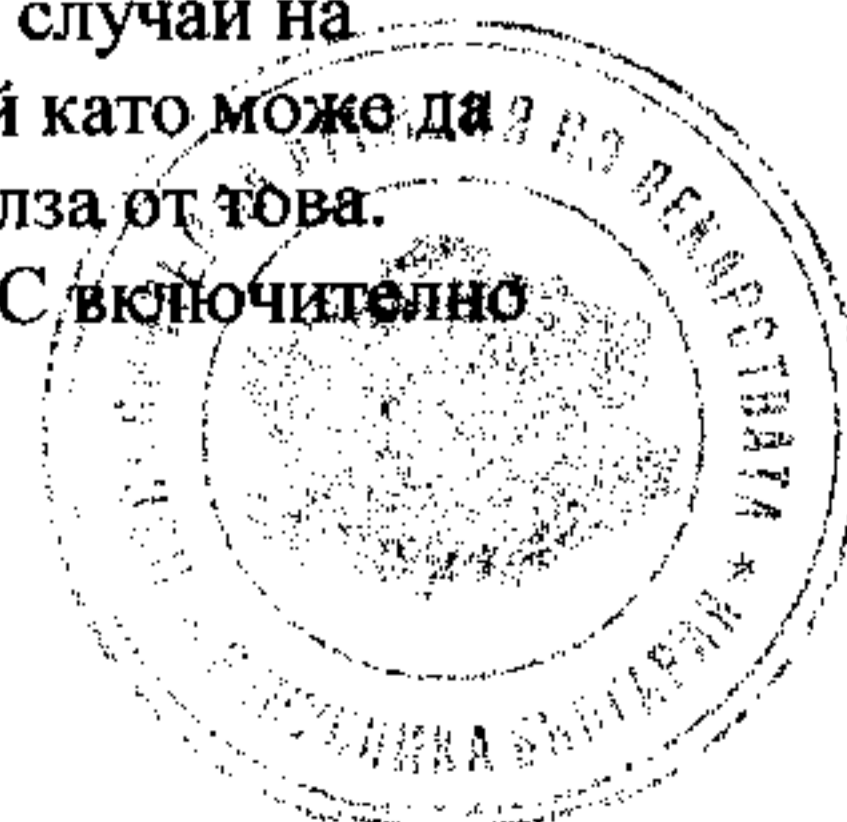
Антренд е противопоказан при следните случаи:

- Бременност и кърмене (вижте т. 4.6).
- Свръхчувствителност към Антренд или към едно или няколко от помощните вещества, или към вещества със сходен ефект, напр. нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина. Антренд не бива да се прилага при пациенти, при които след приложение на ацетилсалицилова киселина или на други НСПВС са се появили симптоми на астма, назални полипи, ангионевротичен едем или уртикария.
- Анамнеза за кървене от гастроинтестиналния тракт или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВС
 - Активна или рецидивираща пептична язва/ хеморагия (два или повече доказани епизоди на улцерация или кървене)
 - Тежка чернодробна недостатъчност.
 - Тежка бъбречна недостатъчност, при която не се провежда хемодиализа.
 - Кървене от гастроинтестиналния тракт, цереброваскуларни кръвоизливи или други хеморагични диатези.
- Тежка сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребата възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2 и по долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Не трябва да се надхвърля препоръчителната максимална дневна доза в случай на недостатъчен лечебен ефект, нито да се комбинира с други НСПВС, тъй като може да увеличи токсичността му без да е доказано наличие на терапевтична полза от това. Трябва да се избягва приложението на Антренд едновременно с НСПВС включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2.



При липса на подобрение на симптомите след няколкодневна употреба, трябва да се направи преоценка на клиничния ефект от лечението.

Необходимо е насочено търсене на анамнеза за езофагит, гастрит и/или пептична язва, за да се осигури тяхното пълно излекуване преди да се започне лечението с Антренд. Трябва рутинно да се обръща внимание на възможността за поява на рецидив при пациенти лекувани с Антренд и анамнеза за наличие на горните заболявания в миналото.

Стомашно-чревни ефекти

При употреба на всички НСПВС по всяко време от започване на лечението, с или без алармиращи симптоми или предходна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти са съобщавани случаи на кървене от стомашно-чревния тракт, поява на язва или перфорация, които биха могли да бъдат фатални

Рискът от поява на кървене от стомашно-чревния тракт, развитие на язва или перфорация е по-висок при увеличаване на дозата на НСПВС при пациенти с анамнеза за язвена болест, особено ако тя е била усложнена с хеморагия или перфорация (вижте т. 4.3), както и при по-възрастните хора. При такива пациенти е необходимо да се започне лечението с най-малката възможна доза. При тях трябва да се има в предвид комбинирана терапия с протектори (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), а също и при пациенти, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози аспирин или други продукти, за които е известно, че могат да увеличат стомашно-чревния риск (вижте по-долу и 4.5).

При пациенти с анамнеза на стомашно-чревна токсичност, особено ако са в по-напреднала възраст, трябва да съобщават всички нетипични абдоминални симптоми (специално кървене от гастро-интестиналния тракт) особено в началните етапи от лечението.

По-голямо внимание трябва да се обръща при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с лекарства, които могат да увеличат риска от поява на язва или кървене, каквито са пероралните кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антиагрегиращи продукти като аспирин (вижте т. 4.5).

Когато възникне кървене от стомашно-чревния тракт при болни приемащи Антренд, лечението с него трябва да бъде прекратено.

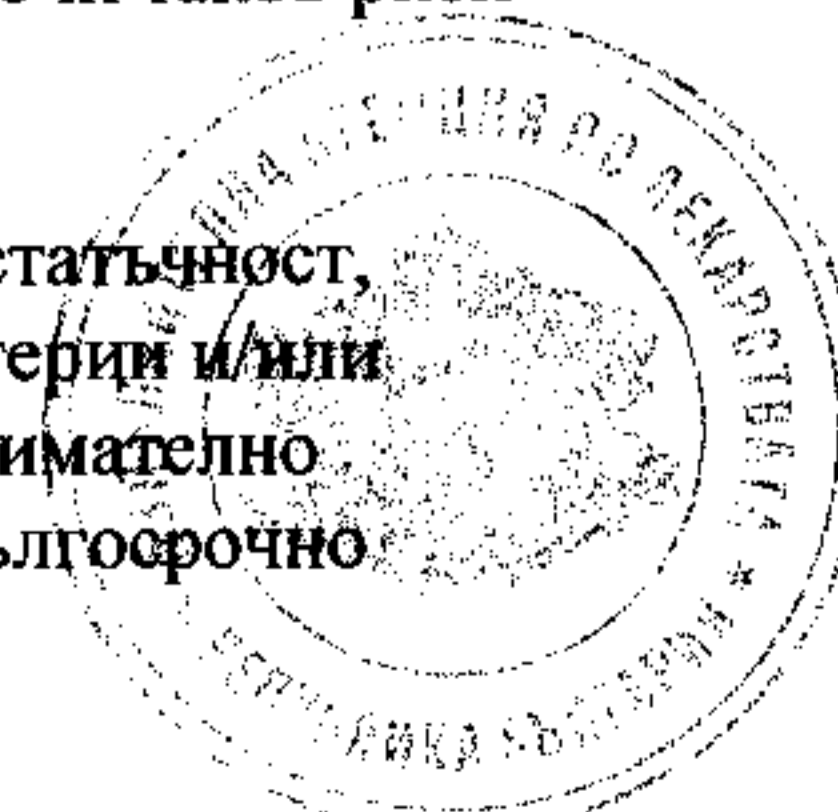
НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание при болни с анамнеза за гастроинтестинални заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като тези състояния могат да бъдат обострени (вижте т. 4.8 – Нежелани лекарствени реакции).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клиничните проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при дълготрайно приложение) може да бъде свързано с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при мелоксикам.

Пациентите с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична сърдечна болест, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с мелоксикам само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно



лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечн-осъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употреба на НСПВС (вижте т. 4.8). Вероятно рискът от появата им е по-висок в ранните етапи от лечението: в по-голяма част от случаите реакцията възниква в първия месец от лечението. Приемът на Антренд трябва да се преустанови при първите прояви на кожен обрив, лигавични лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Както и при повечето НСПВС се съобщават редки случаи на повишение в нивата на серумните трансaminaзи, серумния билирубин или други параметри отразяващи чернодробната функция, увеличение на серумния креатинин и уреиния азот в кръвта, както и други лабораторни нарушения. Болшинството от тези случаи включват преходни и леки аномалии. Ако се сметне, че едно такова нарушение е значимо или персистира, приемът на Антренд трябва да се преустанови и да се направят необходимите изследвания.

Функционална бъбречна недостатъчност

НСПВС могат да предизвикат функционална бъбречна недостатъчност поради редуция на гломерулната филтрация чрез потискане на съдоразширяващия ефект на бъбречните простагландини. Този страничен ефект е дозозависим. При започване на лечението или при увеличаване на дозата е необходимо внимателно мониториране на диурезата и бъбречната функция при болни със следните рискови фактори:

- Възрастни хора
- Съпътстващо лечение с ACE-инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, сартани, диуретици (вижте т. 4.5.)
- Хиповолемия (независимо от причината)
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Нефрозен синдром
- Лупусна нефропатия
- Тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин <25 g/l или индекс на Child-Pugh ≥ 10).

В редки случаи употребата на НСПВС може да бъде причина за поява на интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна некроза или нефрозен синдром.

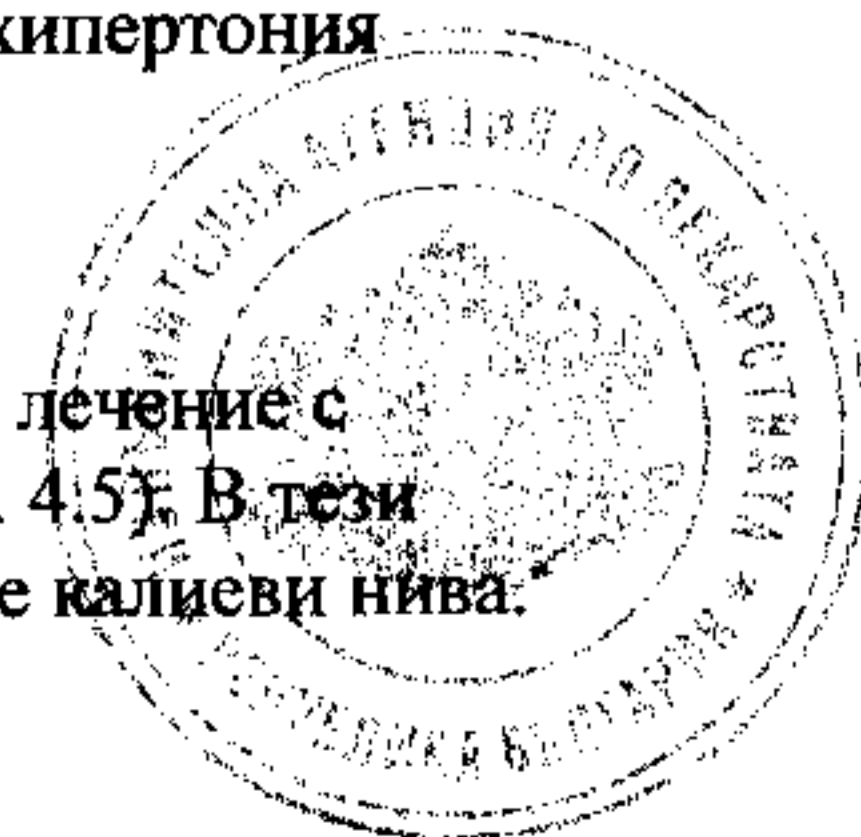
Задръжка на вода и соли

Наблюдава се задръжка на натрий и вода с възможна поява на отоци, хипертония или влошаване на известна такава, засилване на оплакванията от сърдечна недостатъчност. Необходимо е клинично наблюдение още при започване на лечението в случаите на хипертония или сърдечна недостатъчност. Възможно е намаляване на ефекта от антихипертензивното лечение (вижте т. 4.5).

Лечението с НСПВС може да доведе до задръжка на натрий, калий и вода, и възпрепятстване на натриуретичните ефекти на диуретиците с последващо възможно влошаване на състоянието на болните със сърдечна недостатъчност или хипертония (вижте т. 4.2 и 4.3).

Хиперкалиемия

Хиперкалиемията може да се благоприятства от диабет или съпътстващо лечение с продукти, за които е известно, че могат да увеличат калиемията (вижте т. 4.5). В тези случаи е необходимо да се провежда редовно мониториране на серумните калиеви нива.



Страничните реакции често се понасят по-тежко от по-възрастни, по-чувствителни и изтощени индивиди, които поради това изискват по-внимателно наблюдение. Както и при останалите НСПВС се налага особено внимание при по-възрастните пациенти, които често са с нарушена функция на бъбреците, черния дроб и сърцето. При пациентите в напреднала възраст е повишена честотата на нежеланите реакции към НСПВС, особено кървене и перфорация на стомашно-чревния тракт, които биха могли да бъдат фатални (вижте т. 4.2).

Антренд, както и всеки един от представителите на НСПВС може да маскира симптомите на скрито инфекциозно заболяване.

Употребата на Антренд, както и на други лекарства, за които се знае, че инхибират циклооксигеназата / простагландиновата синтеза, не се препоръчват при жени правещи опити за забременяване. При жени, при които е затруднено зачеването или при които се провеждат изследвания във връзка със стерилитет, трябва да има в предвид спирането на Антренд.

Пациенти с рядко срещани наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с дефицит на Лап-лактаза или глюкозно-галактозна-малабсорбция не трябва да приема това лекарство.

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

Фармакодинамични взаимодействия:

Други НСПВС, включително салицилати (ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/d):

Едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от развитие на гастроинтестинални язви и кървене, като резултат от синергичен ефект.

Едновременното лечение с Антренд и други НСПВС не се препоръчва (вижте т. 4.4).

Кортикостероиди:

Повишен риск от стомашно-чревни язви и кръвоизливи (вижте т. 4.4).

Диуретици, АСЕ инхибитори и Ангиотензин-II рецепторни антагонисти :

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства.

Лечението с НСПВС е свързано с риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при дехидратирани пациенти. При някои пациенти с нарушени бъбречни функции (напр. дехидратирани пациенти или възрастни пациенти с нарушени бъбречни функции) съвместното му прилагане с АСЕ инхибитори или Ангиотензин-II рецепторни антагонисти или вещества, които инхибират цикло-оксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречните функции, включително остра бъбречна недостатъчност, която често е обратима. Ето защо съвместната употреба трябва да се прилага с внимание, особено при възрастни.

Пациенти лекувани с Антренд и диуретици трябва да бъдат адекватно хидратирани и бъбречната функция следва да бъде мониторирана преди началото на лечението, както и периодично след това (вижте т. 4.4).

Перорални антикоагуланти:

Налице е повишен риск от кървене, поради потискане на тромбоцитната функция и увреждане на гастродуоденалната лигавица. Едновременната употреба на НСПВС и перорални антикоагуланти не се препоръчва (вижте т. 4.4). Ако тази комбинация не може да бъде избягната е необходимо стриктен контрол на INR.

Тромболитици и анти-тромбоцитни лекарства:



Налице е повишен риск от кървене, поради потискане на тромбоцитната функция и увреждане на гастродуоденалната лигавица.

Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs):
Повишен риск от стомашно-чревни кръвоизливи (вижте т. 4.4).

Други антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери):
Както и при последните гореспоменати вещества, може да се наблюдава намаление на антихипертензивния ефект на бета-блокери (което се дължи на потискането на синтеза на простагландини със съдоразширяващ ефект).

Циклоспорин:
НСПВС могат да увеличат нефротоксичността на циклоспорина чрез бъбречни простагландин-опосредствани ефекти. По време на комбинирано лечение е необходимо да се мониторира бъбречната функция. Това е особено препоръчително при пациенти в напреднала възраст.

Интраутеринни контрацептивни средства (спирали):
Има съобщения, че НСПВС могат да намалят ефективността на интраутеринните средства. Такова намаление е съобщавано по-рано, но е необходимо допълнително потвърждение за това.

Фармакокинетични взаимодействия (Ефект на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарства):

Литий:
Има съобщения, че НСПВС могат да предизвикват увеличение на кръвните нива на лития (чрез понижена бъбречна екскреция на литий), който може да достигне токсични стойности. Едновременно лечение с литий и НСПВС не се препоръчва (вижте т. 4.4). Ако използването на тази комбинация е наложително, плазмените концентрации на лития трябва да бъдат проследявани внимателно в началото, по време на постепенното намаляване на дозата и спирането на лечението с мелоксикам.

Метотрексат:
НСПВС могат да намалят тубуларната екскреция на метотрексат, като по този начин увеличат плазмената му концентрация. Следователно едновременното лечение на пациенти на високи дози метотрексат (над 15 mg/седмица) с НСПВС не се препоръчва (вижте т. 4.4)

Рискът от взаимодействие между продукти, съдържащи НСПВС и метотрексат трябва да бъде отчитан също и при пациенти на ниски дози метотрексат, особено при пациенти с увредена бъбречна функция. В случай, че комбинираното лечение е наложително, трябва да се мониторира кръвната картина и бъбречната функция. Трябва да се вземат мерки в случаите, когато НСПВС и метотрексат се дават заедно в продължение на три дни, тъй като плазмените нива на метотрексат могат да се повишат до токсични стойности.

Въпреки, че фармакокинетичните особености на метотрексат (15 mg/седмица) не са били значимо повлияни от едновременно лечение с мелоксикам, трябва да се отчете, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се увеличи от лечение с НСПВС продукти (виж по-горе) (вижте т. 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия (Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на Антред):

Холестирамин:
Холестираминът ускорява елиминацията на мелоксикам чрез прекъсване на ентеро-хепаталната циркулация, като по този начин клирънсът на мелоксикам нараства с 50% и



елиминационен полуживот намалява до 13 ± 3 часа. Това взаимодействие е клинично значимо.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични лекарствено-лекарствени взаимодействия по отношение едновременното приложение на антиацидни средства, циметидин и дигоксин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременост

Потискането на синтеза на простагландини може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от аборт както и сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранните етапи на бременността. Абсолютният риск за сърдечно-съдови малформации е бил увеличен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че рискът нараства с нарастване на дозата и продължителността на приложение. При животни е демонстрирано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез има за резултат увеличени пре- и пост-имплантационни загуби и ембрио-фетален летален ефект. В допълнение има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които са давани инхибитори на синтеза на простагландини по време на периода на органогенеза. По време на първия и втория триместър на бременността не трябва да се прилага мелоксикам, освен ако това не е недвусмислено наложително. Ако мелоксикам се прилага при жена, която се опитва да забременее или по време на първия или втория триместър от бременността, то дозата трябва да бъде поддържана възможно най-ниска, а продължителността – най-къса.

По време на третия триместър от бременността всички инхибитори на синтеза на простагландините могат да изложат плода на:

- Сърдечно-белодробна токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олиго-хидрамнион; при майката и плода, в края на бременността води до:
- възможно удължаване на времето на кървене, като антиагрегантният ефект може да възникне дори и при много ниски дози.
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавяне или удължаване на раждането.

Следователно, мелоксикам е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

Кърмене

НСПВС преминават в кърмата. По тази причина, като превантивна мярка прилагането им трябва да се избягва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват конкретни проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. На основа фармакодинамичния профил и съобщаваните нежелани ефекти, мелоксикам вероятно няма или има минимално влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, когато възникнат нарушения в зрението, сънливост, световъртеж или други нарушения на ЦНС, се препоръчва да се избягва шофирането и управлението на машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a) Общо описание



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

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са от гастро-интестинално естество. Могат да възникнат пептични язви, перфорации или гастро-интестинално кървене понякога с фатален изход, особено при възрастни пациенти (вижте т. 4.4). След лечение се съобщава за гадене, повръщане, диария, отделяне на газове, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон (вижте т. 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Дадените по-долу честоти на нежеланите лекарствени реакции се основават на съобщените нежелани реакции в проведените клинични изпитвания. Информацията е базирана на клинични изпитвания върху 3750 пациенти с дневни перорални дози от 7,5 mg и 15 mg таблетки или капсули мелоксикам за период до 18 месеца (средна продължителност на лечението 127 дни).

Тук са включени и нежелани лекарствени реакции, установени като резултат от съобщения на случаи възникнали след разпространението на продукта на пазара.

Нежеланите реакции са категоризирани в зависимост от честотата им, използвайки следното общоприето разделение:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Много редки ($< 1/10.000$), с неизвесна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

б) Таблица на нежеланите ефекти

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Анемия.

Нечести: Нарушения в броя на кръвните клетки: левкоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза (вижте т. в).

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични/анафилactoидни реакции.

Психични нарушения на

Редки: Смени на настроението, безсъние и кошмари.

Нарушения на нервната система

Чести: Замаяност, главоболие.

Нечести: Световъртеж, шум в ушите, сънливост.

Редки: Обърканост.

Нарушения на очите

Редки: Зрителни смущения, включително неясно виждане.

Сърдечни нарушения

Нечести: Сърцебиене.

Съдови нарушения

Редки: Повишено кръвно налягане (вижте т. 4.4), горещи вълни.



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: При някои пациенти алергични към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС са наблюдавани пристъпи на астма.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диспепсия, гадене, повръщане, коремна болка, констипация, повишено газоотделяне, диария.

Нечести: Стомашно-чревно кървене, пептична язва, езофагит, стоматит.

Редки: Стомашно-чревна перфорация, гастрит, колит.

Пептичните язви, перфорациите или гастро-интестиналните кръвоизливи, които могат да възникнат, могат да бъдат тежки, особено при възрастни (вижте т. 4.4).

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Преходни нарушения на функционалните чернодробни тестове (т.е. повишени трансaminaзи или билирубин).

Редки: Хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Сърбеж, обрив.

Нечести: Уртикария.

Редки: Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, ангиоедем, булозни реакции като еритема мултиформе, реакции на фоточувствителност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Отклонения в лабораторни тестове, изследващи бъбречната функция (т.е. повишен креатинин или урея)

Редки: Бъбречна недостатъчност (вижте т. 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Оток, включително такъв на долните крайници.

Изследвания

Нечести: Преходни отклонения в чернодробните функционални тестове (т.е. повишени трансaminaзи или билирубин).

Нечести: Отклонения в лабораторни тестове, изследващи бъбречната функция (т.е. повишен креатинин или урея).

в) Информация, характеризираща конкретни тежки и/или чести нежелани лекарствени реакции.

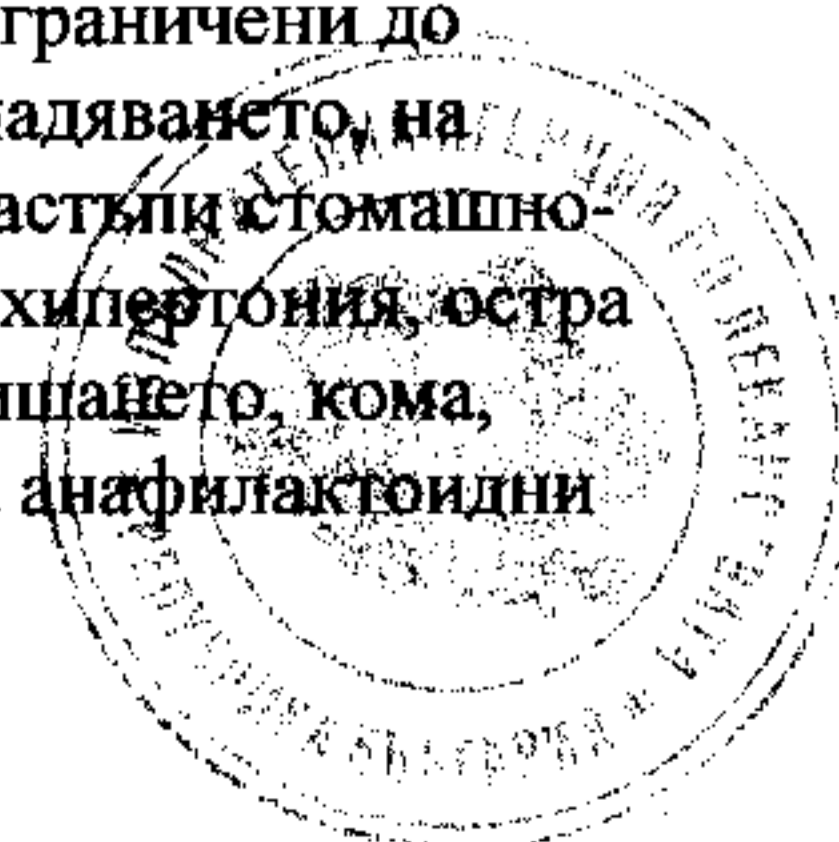
При пациенти лекувани с мелоксикам и други потенциално миелотоксични лекарства има единични съобщения за случаи на агранулоцитоза (вижте т. 4.5).

г) Нежелани реакции, които все още не са наблюдавани при този продукт, но за които като цяло е прието, че могат да се свържат с други продукти от същия клас.

Органично увреждане на бъбреците, вероятно водещо до остра бъбречна недостатъчност: съобщени са изолирани случаи на интерстициален нефрит, остра тубулна некроза, нефрозен синдром и папиларна некроза (вижте т. 4.4).

4.9 Предозиране

Симптомите следващи остро предозиране с НСПВС обикновено са ограничени до вялост, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастриума, за овладяването на които като цяло са достатъчни поддържащи грижи. Възможно е да настъпи стомашно-чревен кръвоизлив. В случаите на тежко отравяне може да се развие хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, потискане на дишането, кома, гърчове, сърдечно-съдов колапс и сърдечен арест. Има съобщения за анафилактични



реакции при терапевтичен прием на НСПВС и такива могат да се наблюдават при предозиране.

При предозиране на НСПВС се предприемат симптоматични и поддържащи мерки. В клинично проучване е демонстрирано ускорено извеждане на мелоксикам от организма чрез трикратно дневно перорално приложение на 4 g холестирамин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства.

АТС код: M 01 AC 06

Мелоксикам е нестероиден противовъзпалителен лекарство (НСПВС) от оксикамовата група, с противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства.

Противовъзпалителните свойства на мелоксикам са показани при класически модели на възпаление. Както и при други НСПВС неговият точен механизъм на действие е неизвестен. Въпреки това има поне един механизъм на действие общ за всички НСПВС (включително мелоксикам): потискане на биосинтеза на простагландини, които са добре известни медиатори на възпалението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

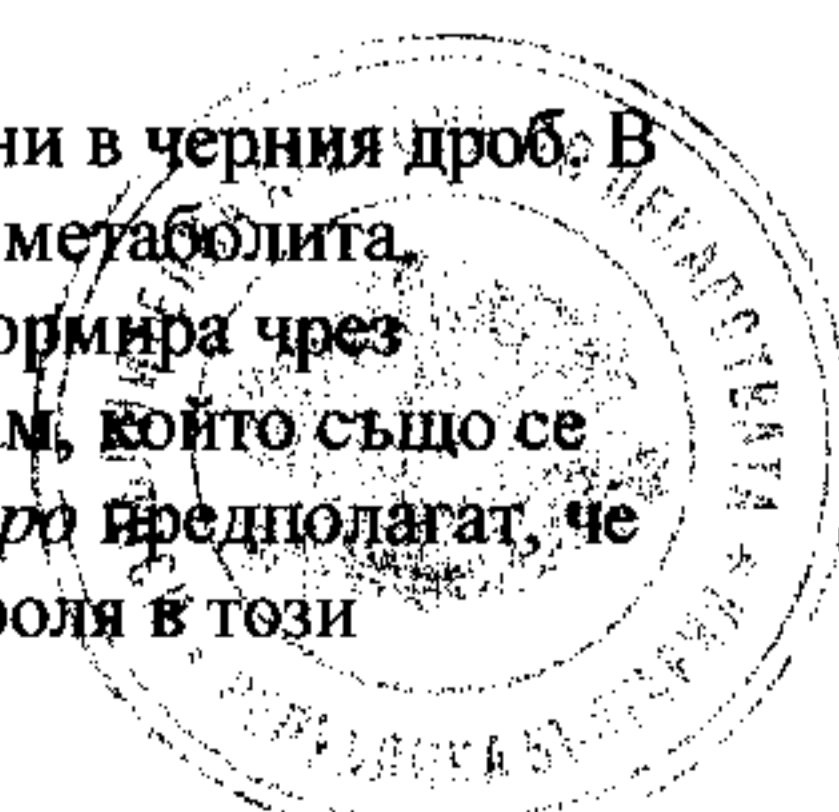
Мелоксикам се резорбира добре в гастро-интестиналния тракт, което е отразено от високата му абсолютна бионаличност от 89% след перорален прием (капсула). Показано е, че таблетната форма, пероралната суспензия и капсулната форма са биоеквивалентни. След приложение на единична доза максималните плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа за суспензията и на 5-6 часа за твърдите форми за перорално приложение (капсули и таблетки). След повтарящ се прием на дозата, устойчиво равновесно състояние се достига за 3 до 5 дни. Еднократното дневно дозиране води до плазмени концентрации с относително малки колебания пик/плато в рамките на 0.4 - 1.0 µg/ml за доза 7.5 mg и 0.8 - 2.0 µg/ml за доза 15 mg (C_{min} и C_{max} при равновесно състояние, съответно). Максималните плазмени концентрации на мелоксикам при равновесно състояние се достигат за 5-6 часа за таблетки, капсули и перорална суспензия, съответно. Лечение за периоди по-дълги от една година има за резултат лекарствени концентрации подобни на тези при равновесното състояние. Абсорбцията на мелоксикам при перорален прием не се повлиява от едновременно приемане на храна.

Разпределение

Мелоксикам се свързва силно с плазмените протеини, основно с албумин (99%). Мелоксикам прониква в синовиалната течност, като достига концентрации приблизително наполовина от плазмените. Обемът на разпределение е малък, средно 11 литра. Вариацията между отделните индивиди е от порядъка на 30-40%.

Биотрансформация

Мелоксикам претърпява значителни биотрансформационни промени в черния дроб. В урината са идентифицирани четири фармакодинамично неактивни метаболита. Главният метаболит 5'-карбокси Мелоксикам (60% от дозата) се формира чрез окислението на междинния метаболит 5'-хидроксиметилмелоксикам, който също се екскретира, но в по-малък обем (9% от дозата). Проучвания *in vitro* предполагат, че CYP 2C9 и до известна степен изоензимът CYP 3A4 играят важна роля в този



метаболически път. Вероятно за другите два метаболита, които се формират съответно като 16% и 4 % от приложената доза, е отговорна пероксидазната активност на пациента.

Елиминиране от организма

Мелоксикам се екскретира главно под формата на метаболити в еднакви количества с урината и с фекалиите. По-малко от 5% от дозата се екскретира непроменена с изпразненията, докато само следи от изходното вещество се екскретират в урината. Общият плазмен клирънс е средно 8 ml/min.

Линейност/не-линейност

В терапевтичния дозов интервал от 7,5 mg до 15 mg след перорално или мускулно приложение мелоксикам показва линейна фармакокинетика.

Специални групи пациенти

Чернодробна/бъбречна недостатъчност:

Нито чернодробната, нито леката или умерена бъбречна недостатъчност имат значителен ефект върху фармакокинетиката на мелоксикам. В стадий на терминална бъбречна недостатъчност увеличението на обема на разпределение може да има за резултат повишаване на концентрацията на мелоксикам и дозата от 7,5 mg не трябва да бъде превишавана (вижте т. 4.2).

Напреднала възраст:

Средният плазмен клирънс при състояние на равновесие у възрастни индивиди е бил малко по-нисък отколкото този при по-млади.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания е установено, че токсикологичният профил на безопасност на мелоксикам е подобен на други НСПВС: гастроинтестинални язви и ерозии, папиларни бъбречни некрози при два вида животни след хронично приложение на високи дози.

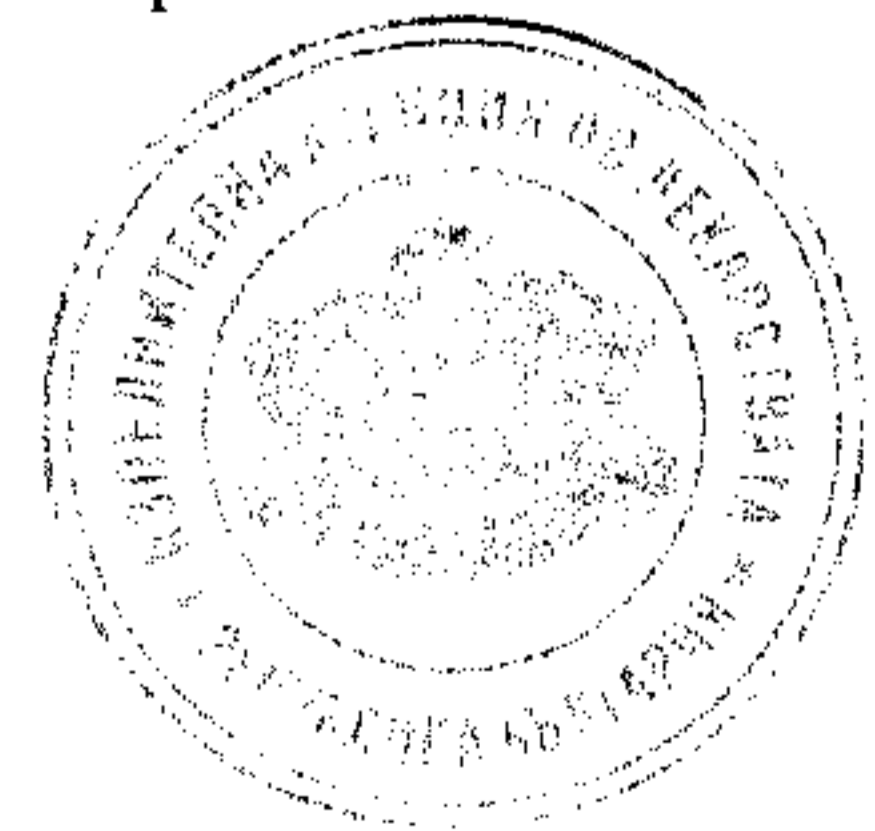
Репродуктивни проучвания при перорално приложение при плъхове са показали намаляване на броя на овулациите, потискане на имплантациите и ембриотоксични ефекти (увеличаване на резорбциите) при матернотоксични дозови нива от 1 mg/kg и по-високи. Проучвания на токсичните ефекти върху репродукцията при плъхове и зайци не показват тератогенност до перорални дози от 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци.

Използваните нива на дозиране са превишавали клиничната доза (7.5-15 mg) с фактор 10 до 5 на база mg/kg (за индивид, тежаш 75 kg). Описани са фетотоксични ефекти към края на гестационния период, които са известни при всички инхибитори на простагландиновия синтез. Не са намерени доказателства за мутагенен ефект нито *in vivo*, нито *in vitro*. При използване на дози значително превишаващи клинично приложимите при мишки и плъхове не е установен карциногенен риск.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Колоидален силициев анхидрид
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.3 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.4 Данни за опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистери, в опаковки от 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 или 1000 таблетки.

Възможно е не всички опаковки да се предлагат в търговската мрежа.

6.5 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LABORMED PHARMA S.A.
Splaiul Independentei, Nr. 319E, sector 6, Bucuresti
Румъния

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080213

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

24/10/2008

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

23/11/2009

