

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MELOXICAM-VITANIA 7,5 mg tablets
МЕЛОКСИКАМ-ВИТАНИЯ 7,5 mg таблетки

MELOXICAM-VITANIA 15 mg tablets
МЕЛОКСИКАМ-ВИТАНИЯ 15 mg таблетки

Към РУ	7-6919	10 02 2010
Одобрено:	41 / 14.09.09	

Р/ 20106081

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 7,5 или 15 mg :

4-хидрокси-2-метил-N-/5метил-2-тиазолил-/2Н-1,2-бензоиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид = meloxicam (мелоксикам)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Симптоматично лечение на :

- протичащ с болки остеоартрит (артроза, дегенеративно ставно заболяване)
- ревматоиден артрит
- анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)

4.2. Дозировка и начин на приложение

<u>Остеоартрит:</u>	7,5 mg/ден. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 15 mg/ден
<u>Ревматоиден артрит</u>	15 mg /ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg /ден
<u>Анкилозиращ спондилит</u>	15 mg /ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg /ден

При пациенти с повишен риск от нежелани лекарствени реакции лечението да се започне с доза от 7,5 mg/ден.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност дозата не трябва да надвишава 7,5 mg/ден

Тъй като възможността от възникване на нежелани реакции се увеличава с дозата и продължителността на лечение, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период.

Юноши:

Максималната доза Мелоксикам-Витания, която се препоръчва е 0,25 mg/kg

Тъй като дозировката при деца все още не е уточнена, употребата трябва да се ограничи при юноши и възрастни.

Максималната дневна доза Мелоксикам-Витания, която се препоръчва е 15 mg

Таблетките трябва да се приемат с вода или друга течност заедно с храна.



4.3. Противопоказания

При свръхчувствителност към meloxicam или някое от помощните вещества в препарата. Съществува потенциална възможност за кръстосана чувствителност към ацетилсалициловата киселина и други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Мелоксикам-Витания не трябва да бъде прилаган при пациенти с изявени симптоми на астма, назални полипи, ангиоедем или уртикария, след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС. Не трябва да се прилага при:

- Активна или скорошна гастроинтестинална язва/перфорация;
- Активно възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит)
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа;
- Съществуващо гастроинтестинално кървене, скорошно мозъчно-съдово кървене или други нарушения, свързани с кървене;
- Тежка неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- Деца под 12 годишна възраст;
- Бременност и кърмене

Мелоксикам-Витания е противопоказан за лечение на периперативна болка при сърдечна хирургия – аортокоронарен байпас (CABG)

4.4. Специални предпазни мерки

Както и при другите НСПВС, необходимо е внимателно лечение на пациенти с предишни заболявания на горния гастроинтестинален тракт и при пациенти, третиран с антикоагуланти. Пациенти с гастроинтестинални оплаквания трябва да бъдат наблюдавани. Мелоксикам-Витания трябва да бъде спряно при кървяща пептична язва или гастроинтестинално кървотечение.

Както и при другите НСПВС, гастроинтестинално кървотечение, язва или перфорация, които е възможно да са фатални, могат да се проявят във всеки момент от лечението, с или без предупредителни симптоми или предшестващо сериозно гастроинтестинално нарушение. Последниците от подобни прояви обикновено са по-сериозни при по-възрастни пациенти.

Сериозните кожни реакции, някои от тях фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се съобщават много рядко при употреба на НСПВС. Оказва се, че пациентите са изложени на най-висок риск от поява на тези реакции в началото на курса на лечение, като възникването на реакциите в болшинството от случаите е в първия месец от лечението. Трябва да се прекрати употребата на Мелоксикам-Витания при първа проява на кожен обрив, мукозна лезия или някакъв друг признак на свръхчувствителност

НСПВС може да увеличи риска от сериозни сърдечносъдови тромботични нарушения, миокарден инфаркт и мозъчен удар, които могат да бъдат фатални. Този риск може да се увеличи с продължителността на лечение. Пациентите със сърдечносъдови заболявания или с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания може да са изложени на по-висок риск.

НСПВС инхибират синтеза на бъбречните простагландини, които играят спомагателна роля при бъбречна перфузия. При пациенти, при които бъбречният кръвоток и обем кръв са намалени, приложението на НСПВС може да ускори съществуващата бъбречна декомпенсация. Най-често това се наблюдава при дивизионно третиране, след като е било прекъснато лечението с НСПВС.

С най-висок риск от такава реакция са пациенти в напреднала възраст. Пациенти, такива със застойна бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност



синдром, съществуващи бъбречни заболявания, болни, които получават съпътстващо лечение с диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, или болни след големи хирургически интервенции, довеждащи до хиповолемия. При такива пациенти в началото на терапията трябва да бъдат внимателно мониториран обемът на диурезата и бъбречната функция.

В редки случаи НСПВС могат да причинят интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна (папиларна) некроза или нефротичен синдром.

Дозата на Мелоксикам-Витания при пациенти с напреднал или краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, не трябва да надвишава 7,5 мг. При пациенти с леко или средно тежко бъбречно нарушение не се налага намаляване на дозата (например пациенти с креатининов клирънс по-висок от 25 ml/min).

Както при повечето НСПВС, рядко са били наблюдавани повишени нива на серумните трансиминази или на други параметри на чернодробната функция. В повечето случаи това са били незначителни или преходни повишения над нормалните стойности. Ако промените са значителни или постоянни, лечението с Мелоксикам-Витания трябва да бъде прекъснато и да бъдат проведени съответните изследвания.

При пациенти с клинически стабилна чернодробна цироза не се налага намаляване на дозата.

При слаби или немощни пациенти нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат по-чести и такива болни трябва да бъдат близко наблюдавани. Както и при други НСПВС, препаратът трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, за които съществува по-голяма вероятност да страдат от нарушения на бъбречната, чернодробната или сърдечната функция.

При приложение на НСПВС е възможна индукция на натрий, калий, и задръжка на вода, както и интерференция с натриуретичния ефект на диуретиците. При податливи пациенти вероятният резултат е задълбочаване или обостряне на сърдечна недостатъчност или хипертония. За рисковни пациенти се препоръчва клинично мониториране.

Meloxicam, както при другите НСПВС, може да маскира симптомите на вече съществуващо инфекциозно заболяване.

Употребата на meloxicam, както и на което и да е лекарство, за което е известно че инхибира циклооксигеназата/простагландиновия синтез, може да наруши фертилитета и не се препоръчва при жени, които правят опити да заченат. По тази причина, при жените, които имат затруднения да забременеят или провеждат изследвания за стерилитет трябва да се прекрати употребата на meloxicam .

Мелоксикам-Витания таблетки 7,5 mg и Мелоксикам-Витания таблетки 15 mg съдържат 86 mg лактоза в максималната препоръчвана дневна доза. Пациентите с вродена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Лекарствени взаимодействия

- Други простагнандин синтетазни инхибитори (PSI), включващи глюкокортикостероиди и салицилати (ацетилсалицилова киселина): едновременно прилагане на PSI, чрез синергичен ефект, може да увеличи риска от гастроинтестинални язви и кървене и не се препоръчва.

Не се препоръчва приемането на meloxicam с други НСПВС.



При едновременно прилагане с аспирин (1000 mg-трикратна дневна доза) при здрави доброволци се наблюдава тенденция за покачване на AUC (10%) и C_{max} (24%) на meloxicam. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

- При едновременно приемане с перорални *антикоагуланти, антитромбоцитни лекарства, системно прилаган хепарин, тромболитици и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs)*: съществува повишен риск от кръвотечения, поради потискане на функциите на тромбоцитите. Ако не може да бъде избегнато едновременното предписване на такива лекарствени продукти, необходимо е внимателното мониториране на ефектите на антикоагулантите.

- Литий: съобщено е, че НСПВС повишават литиевите плазмени нива (поради намалената бъбречна екскреция на литий), които могат да достигнат токсични стойности. Не се препоръчва едновременната употреба на литий с НСПВС. Ако такава комбинация е наложителна, трябва внимателно да бъдат мониторираны литиевите плазмени концентрации при започване на лечение с meloxicam, при определяне на дозировката му и при преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

- Метотрексат: НСПВС могат да намалят тубулната секреция на метотрексат и по този начин да повишат плазмената му концентрация. Поради тази причина при пациенти на високи дози метотрексат (над 15 mg седмично) не се препоръчва едновременното прилагане с НСПВС. Трябва да се има предвид риска от взаимодействие между НСПВС и метотрексат и при пациенти на ниски дози метотрексат, особено при тези с нарушена бъбречна функция. В случай, че е необходимо комбинирано лечение, трябва да се проследяват броя на кръвните клетки и бъбречната функция. Особено внимание се изисква, в случай че НСПВС и метотрексат са приети в рамките на 3 дни като в този случай плазмените нива на метотрексат могат да се повишат и да причинят по-висока токсичност. Въпреки че фармакокинетиката на метотрексат (над 15 mg седмично) не се повлиява значимо от едновременното лечение с meloxicam, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се засили от лечението с НСПВС.

- Контрацепция: Съобщено е, че НСПВС понижават ефекта на интраутеринните средства, но е необходимо по-нататъшно потвърждаване.

- Диуретици: При пациенти, които са дехидратирани, лечението с НСПВС е свързано с потенциална възможност от възникване на остра бъбречна недостатъчност. Пациенти, приемащи Мелоксикам-Витания и диуретици трябва да бъдат адекватно хидратирани и преди започване на лечението да бъде мониторирана тяхната бъбречна функция.

- Антихипертензивни средства (например бета-блокери, ACE-инхибитори, вазодилататори, диуретици): При лечение с НСПВС е съобщен понижен ефект на антихипертензивните лекарствени средства поради инхибиране на простагландините, причиняващи вазодилатация.

- НСПВС и ангиотензин-II рецепторните антагонисти, както и ACE инхибиторите проявяват синергичен ефект върху намаляването на гломерулната филтрация. При пациенти с предходно бъбречно нарушение това може да доведе до тежка бъбречна недостатъчност.

- Холестираминът свързва meloxicam в гастроинтестиналния тракт и довежда до по-бързо елиминиране на meloxicam

- Нефротоксичността на циклоспорин може да бъде засилена от НСПВС вследствие на ефектите на медиране на бъбречните простагландини. По време на комбинирано лечение трябва да бъде изследвана бъбречната функция.

Meloxicam се елиминира почти изцяло посредством чернодробен метаболизъм. Приблизително две трети се медира от цитохром (CYP) P450 (CYP 2C9).



CYP 3A4 второстепенен). Останалата една трета следва други начини на елиминиране, като пероксидазно окисление. При едновременно приложение на meloxicam и средства, за които е известно, че инхибират или се метаболизират от CYP 2C9 и/или CYP 3A4, трябва да се вземе предвид вероятността за фармакокинетичното взаимодействие.

При едновременно приложение с антиациди, циметидин, дигосин и фуросемид не са били установени съответни фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с перорални антидиабетични средства не могат да бъдат изключени.

4.6. Бременност и кърмене

Инхибицията на простагландиновия синтез може нежелано да повлияе бременността и/или ембриофеталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и от сърдечни малформации и гастрохиза след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че рискът се повишава с дозата и продължителността на лечението. Прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез при животни води до повишаване на пре- и постнидационните загуби и ембриофетална смъртност. В допълнение се съобщава повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които са приложени инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да причинят на фетуса:

- кардио-пулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмоналната хипертензия);
- бъбречна дисфункция, която може да прерасне в бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза.

На майката в края на бременността:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегационен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което да доведе до забавяне или удължаване на раждането.

Известно е, че НСПВС преминават в кърмата, въпреки че няма такъв опит с Мелоксикам-Витания. По тази причина употребата му да се избягва при кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени специфични проучвания, отчитащи влиянието на лекарствения продукт върху способността за шофиране или работа с машини. Пациенти, при които се проявява замаяност, зрителни нарушения, включително замъглено зрение, или други оплаквания от страна на ЦНС, трябва да се въздържат от подобни дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рядко се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции, които вероятно са свързани с приема на meloxicam:

Гастроинтестинални

По-често от 1% - диспепсия, гадене, повръщане, абдоминална болка, запек, констипация, метеоризъм, диария



Между 0,1 и 1% - преходни нарушения в параметрите на чернодробната функция (напр. повишени трансаминази или билирубин), оригване, езофагит, гастродуоденална язва, скрити или макроскопски установими гастроинтестинални кръвотечения.

По-малко от 0,1% - гастроинтестинална перфорация, колит, хепатит, гастрит.

Гастроинтестиналното кръвотечение, язва или перфорация е възможно да бъдат фатални

Хематологични

По-често от 1% - анемия

Между 0,1 и 1% - промени в броя на кръвните клетки, включително в диференциалното броене на белите кръвни клетки, левкопения и тромбоцитопения. Едновременното приложение на потенциално миелотоксични лекарства, особено метатрексат, може да се окаже предразполагащ фактор за възникване на цитопения.

Дерматологични

По-често от 1% - пуритус, кожни обриви

Между 0,1 и 1% - стоматит, уртикария

По-малко от 0,1% - фоточувствителност. В много редки случаи е възможно развитието на булозни реакции, мултиформна еритема, синдром на Steven Johnson, токсична епидермална некролиза.

Респираторни

По-малко от 0,1% - поява на астма при индивиди алергични към аспирин или други НСПВС

ЦНС

По-често от 1% - замаяност, главоболие

Между 0,1 и 1% - световъртеж, бучене в ушите, сънливост.

По-малко от 0,1% - чувство за обърканост и дезориентация изменение на настроението

Кардиоваскуларни

По-често от 1% - едем

Между 0,1 и 1% - повишено кръвно налягане, сърцебиене, зачервяване

Пикочополови

Между 0,1 и 1% - ненормални параметри на бъбречната функция (повишен серумен креатинин и/или серумна урея).

По-малко от 0,1% - остра бъбречна недостатъчност.

Употребата на НСПВС може да бъде свързана със смущения при уриниране, включително остра задръжка на урина.

Зрителни

По-малко от 0,1%-конюнктивит, нарушения в зрението, включително замъглено зрение.

Реакции на свръхчувствителност

По-малко от 0,1% - ангиоедем и реакции на свръхчувствителност включително анафилактични/анафилактични реакции.



4.9. Предозиране

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени стандартни методи – стомашна промивка и някои общо подкрепящи мерки, тъй като не е известен антидот. В клинични изследвания е било установено, че холестираминът ускорява елиминирането на meloxicam.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС M01AC06

Мелоксикам-Витания е нестероидно противовъзпалително средство НСПВС от класа на еноловата киселина, което при опити с животни е показало противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. При всички стандартни модели на възпаление meloxicam е показал силна противовъзпалителна активност. Възможно е механизмът на споменатите по-горе ефекти да се дължи на способността на meloxicam да инхибира биосинтезата на простагландините – известни медиатори на възпалението.

При плъхове с артрит сравнението на улцерогенната доза и противовъзпалителната ефективна доза е потвърдило висока терапевтична граница над тази при стандартните НСПВС. *In vivo* meloxicam инхибира биосинтезата на простагландини много по-силно на мястото на възпалението, отколкото в стомашната мукоза или бъбреците.

Тези разлики се смята, че са свързани със селективната инхибиция на COX-2 в сравнение с COX-1. Досегашният опит е показал, че COX-2 инхибицията довежда до терапевтичния ефект на НСПВС, докато инхибицията на COX-1 е отговорна за стомашните и бъбречните нежелани лекарствени реакции.

Селективната инхибиция на meloxicam е била потвърдена както *in vitro*, така и *ex vivo* върху различни системи за изпитване. При цялостен кръвен анализ при човек, meloxicam е показал, че инхибира *in vitro* COX-2 селективността. Meloxicam е показал по-висока степен на инхибиране на COX-2 селективност *ex vivo*, демонстрирана като по-висока степен на инхибиране на липополизахарид-стимулираната PEG2 продукция (COX-2), сравнено с тромбоксановата продукция в съсирващата се кръв (COX-1). Тези ефекти са били зависими от дозата. Meloxicam е показал липса на ефект, както върху агрегацията на тромбоцитите, така и върху времето на кръвене. За разлика от meloxicam, indometacin, diclofenac, ibuprofen и paroxen, значително инхибират агрегацията на тромбоцитите и удължават времето на кръвене.

Клиничните изпитвания показват, че с доза 7.5 и 15 mg meloxicam са по-редки случаи на гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции, в сравнение със стандартната доза на други НСПВС, като преобладаващо по-ниска е честотата на нежелани реакции като диспепсия, повръщане, гадене и абдоминална болка. Честотата на гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции, като перфорации, язви или кръвотечения, съобщени за meloxicam, са ниски и дозозависими.

5.2. Фармакокинетични свойства

Meloxicam се абсорбира добре от гастроинтестиналния тракт, което рефлектира като висока абсолютна бионаличост от 89% след перорално приложение.

След прилагане на еднократна доза meloxicam, средните плазмени концентрации се достигат в рамките на 5-6 часа.

При прилагане на многократни дози steady-state е постигнат за 3 до 5 дни. Дозирането веднъж дневно довежда до плазмени концентрации на meloxicam с относително по-слабо отклонение на върховете концентрации в поредица от дни.



mcg/ml за дози от 7,5 mg и 0,8-2,0 mcg/ml за дози от 15 mg, респективно C_{min} и C_{max} при steady state.

Максималните плазмени концентрации при steady state се достигат в рамките на 5-6 часа.

Продължителното лечение за периоди от повече от една година показва подобни концентрации на лекарството като тези, наблюдавани при първия постигнат steady state. Непрекъснатото лечение за по-продължителни периоди (например 6 месеца) не показва никакви промени във фармакокинетиката в сравнение с фармакокинетиката при steady state след две седмици на перорално лечение с 15 mg meloxicam/ден. Всякакви различия след лечение по-дълго от 6 месеца са малко вероятни.

Степента на абсорбиране на meloxicam не се променя при едновременно приемане с храна.

Разпределение

Meloxicam се свързва в много висока степен с плазмените протеини, основно с албумин (99%).

Meloxicam прониква добре в синовиалната течност, за да даде концентрации приблизително половината от тези в плазмата

Обемът на разпределение е малък, средно 11 литра. Индивидуалните вариации са в порядъка 30-40%

Биотрансформация

Meloxicam претърпява екстензивна чернодробна биотрансформация.

В урината се откриват 4 различни метаболита на meloxicam, всички от които са фармакодинамично неактивни.

Основният метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от дозата) се образува посредством окисление на междинния метаболит 5'-хидроксиметилмелоксикам, който също се екскретира, но в по-ниска степен (9%) от дозата. Проведените инвитро проучвания предполагат, че CYP 2C9 играе важна роля в този метаболитен път, с минимален принос от CYP 3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на пациента зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16% и 4% от приложената доза.

Елиминиране

Meloxicam се екскретира основно под формата на метаболити, които се откриват в еднаква степен в урината и фекалиите. По-малко от 5% от дневната доза се екскретира в урината. Средният елиминационен полуживот е около 20 часа.

Тоталният плазмен клирънс е средно 8 ml/min

Линейност/нелинейност

Meloxicam показва линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов диапазон от 7,5 mg до 15 mg след перорално или интрамускулно приложение.

Специфични групи пациенти

Чернодробна/Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на meloxicam не се повлиява съществено нито от чернодробна, нито от лека до средно тежка бъбречна недостатъчност. При терминална бъбречна недостатъчност, повишаването на обема на разпределение може да доведе до по-висока концентрация на свободен meloxicam и по тази причина не трябва да се дава дневна доза от 7,5 mg.



Пациенти в напреднала възраст

Средният плазмен клирънс при steady state при пациенти в напреднала възраст е малко по-нисък от този, който се съобщава при по-млади пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват съществени рискове от употребата на Мелоксикам-Витания. Не е наблюдаван карциногенен ефект на meloxicam при приложението му на гризачи. Meloxicam няма мутагенен ефект при Ames изпитвания или кластогенен ефект при изследване на хромозомно отклонение с човешки лимфоцити и при in-vivo микроядрен тест в костния мозък на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Царевично нишесте, Прежелатинизирано нишесте (Нишесте 1500), Колоиден силициев диоксид, Натриев цитрат, Лактоза монохидрат, Микрокристална целулоза, Магнезиев стеарат

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Условия за съхранение

Да се съхранява на места, недостъпни за деца

6.5. Вид на опаковката

Мелоксикам-Витания 7,5 mg се предлага в опаковки от 20 таблетки

Мелоксикам-Витания 15 mg се предлага в опаковки от 20 таблетки

7. Притежател на разрешението за употреба

Витания Фарма ЕООД

София 1309

Производител:

Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Str.3, 89143 Blaubeuren, Германия

8. Регистрационен номер

9. Дата на разрешението за употреба/ Дата на удължаване разрешението за употреба

10. Дата на последна редакция на текста

Декември 2009

