

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2008214/15

86/МММН-57065-6

17. 12. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нофламен 7,5 mg таблетки
Нофламен 15 mg таблетки

Noflamen 7,5 mg tablets
Noflamen 15 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нофламен 7,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 7,5 mg мелоксикам (*meloxicam*)

Нофламен 15 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 15 mg мелоксикам (*meloxicam*)

Помощни вещества с известен ефект

Нофламен 7,5 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 14,25 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Нофламен 15 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 28,50 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Нофламен 7,5 mg таблетки
Бледо жълти, кръгли, плоски, със скосени ръбове таблетки, със стилизирано "Е" и "361" от едната страна и делителна черта от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Нофламен 15 mg таблетки
Бледо жълти, кръгли, плоски, със скосени ръбове таблетки, със стилизирано "Е" 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

- краткотрайно симптоматично лечение на обострена остеоартроза,
- продължително симптоматично лечение на ревматоиден артрит или анкилозиращ спондилит.

Нофламен е показан при възрастни и юноши на възраст най-малко 16 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Цялата дневна доза трябва да се приема наведнъж.

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). Необходимостта на пациента от симптоматично облекчаване и отговорът към лечението трябва да бъдат оценявани периодически, особено при пациенти с остеоартрит.

- *Остра екзацербация на остеоартроза*: 7,5 mg веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена до 15 mg веднъж дневно.

- *Ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит*: 15 mg веднъж дневно (виж също „Специални групи пациенти“ по-долу).

В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg веднъж дневно.

ДА НЕ СЕ ПРЕВИЩАВА ДОЗАТА ОТ 15 MG/ДНЕВНО.

Специални групи пациенти

Старческа възраст (виж т. 5.2):

Препоръчителната доза за продължително лечение на лица в старческа възраст с ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит е 7,5 mg дневно (виж точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с повишен риск от нежелани реакции (виж т. 4.4):

Пациенти с увеличен риск от развитие на нежелани лекарствени реакции (напр. анамнеза за рискови фактори за гастроинтестинално или сърдечносъдово заболяване) трябва да започват лечението със 7,5 mg дневно.

Бъбречно увреждане (виж т. 5.2):

Това лекарство е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са на диализа (виж т. 4.3).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност на хемодиализа, максималната дневна доза не трябва да надхвърля 7,5 mg дневно.

При леко до умерено бъбречно увреждане (т.е. при пациенти с креатининов клирънс >25 ml/min) не се налага дозата да бъде намалена.

Чернодробно увреждане (виж т. 5.2):

Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (за пациенти с тежко нарушена чернодробна функция виж т. 4.3.).

Педиатрична популация

Нофламен е противопоказан за лечение на деца и подрастващи под 16-годишна възраст (виж т. 4.3).

Метод на приложение

За перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- свръхчувствителност към вещества с подобно действие, напр. НСПВЛ, ацетилсалицилова киселина. Може да се развие кръстосана алергия към ацетилсалицилова киселина или други НСПВЛ. Мелоксикам не трябва да се предписва на пациенти, които са развили симптоми на астма, назални полипи, ангионевротичен едем или уртикария, вследствие на приложението на ацетилсалицилова киселина или други НСПВЛ.



- тежка сърдечна недостатъчност;
- активна или анамнеза за хронична пептична язва/кръвоизлив (при два или повече доказани отделни епизода на улцерация или кръвене);
- анамнеза за гастроинтестинално кръвене или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВЛ;
- тежко чернодробно увреждане;
- тежко бъбречно увреждане без хемодиализа;
- деца или подрастващи на възраст под 16 години;
- трети триместър на бременността (виж т. 4.6);
- гастроинтестинално кръвене, анамнеза за цереброваскуларно кръвене или друг вид кръвене.

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 контрол на симптомите (виж т. 4.2 и гастроинтестинален и кардио-васкуларен риск по-долу).

Препоръчаната максимална дневна доза не трябва да се превишава дори в случай на недостатъчен терапевтичен ефект, нито да се прибавя допълнително НСПВЛ защото това може да увеличи токсичността, без да има доказано терапевтично предимство. Приложението на мелоксикам с друго НСПВЛ (вкл. селективни инхибитори на циклооксигеназа-2) трябва да се избягва.

Мелоксикам не е подходящ за лечение на пациенти, изискващи облекчаване на остра болка.

При липса на подобрение след няколко дни, клиничната полза от лечението трябва да бъде оценена отново.

Всяка анамнеза за езофагит, гастрит и/или пептична язва трябва да води до напълното им излекуване, преди да се започне лечението с мелоксикам. Трябва постоянно да бъде под внимание възможно начало на рецидив при пациенти, лекувани с мелоксикам и с анамнеза за такива състояния.

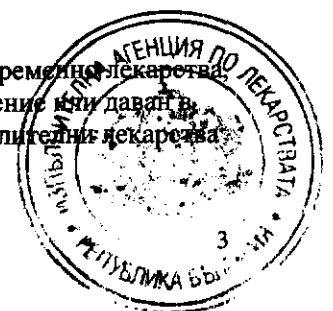
Гастроинтестинални ефекти

Гастроинтестинално кръвене, улцерация или перфорация, които могат да бъдат фатални са били наблюдавани при приложението на всички НСПВЛ, по всяко време на лечението, с или без предупреждаваща симптоматика или предишна анамнеза за сериозни гастроинтестинални инциденти.

Рискът от кръвене, улцерация и перфорация на гастроинтестиналния тракт става по-висок при увеличаване дозите на НСПВЛ 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. Може да се разгледа възможността от комбинирана терапия с протективни лекарства (напр. мисопростол или инхибитори на протонната помпа) при тези пациенти, а също и в случаите, когато пациентите са на лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които могат да увеличат гастроинтестиналния риск (виж по-надолу и т. 4.5).

Пациенти с анамнеза за увреждане на гастроинтестиналния тракт, особено такива в старческа възраст трябва да уведомяват веднага за всяка необичайна абдоминална симптоматика (най-вече кръвене от тракта), особено в началото на лечението.

Комбинацията с мелоксикам не се препоръчва на пациентите приемащи едновременно лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация или кръвене, като хепарин за лечение или дават в гериатрията, антикоагуланти като варфарин, други нестероидни противовъзпалителни лекарства



или ацетилсалицилова киселина, давана в дози ≥ 500 mg самостоятелно, или ≥ 3 g като обща дневна доза (виж т. 4.5).

Ако се появят гастроинтестинално кървене или улцерации при пациенти приемащи мелоксикам, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВЛ трябва да се прилагат много внимателно при пациенти с анамнеза за гастроинтестинални заболявания (улцерозен колит, болест на Crohn), защото заболяването може да се обостри (виж т. 4.8).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Необходимо е повишено внимание и подходящи съвети по време на лечението на пациенти с хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и отоци при приложението на НСПВЛ.

Проследяване на кръвното налягане при пациенти с рискови фактори се препоръчва преди лечението и особено по време на началото на лечението с мелоксикам.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВЛ, вкл. мелоксикам, 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 мелоксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, диагностицирана ИБС, заболявания на периферните артерии и/или мозъчно-съдови увреждания трябва да се лекуват с мелоксикам 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).

Кожни реакции

- Живото-застрашаващите кожни реакции синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) са били наблюдавани при приложение на мелоксикам.
- Пациентите трябва да бъдат уведомявани за симптомите и признаците и симптомите и да бъдат внимателно наблюдавани за кожни реакции. Най-голям риск от поява на горните има в първите седмици на лечението.
- Ако се появят признаци или симптоми на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (напр. прогресиращ кожен обрив, често с папули или разязвяване на лигавиците), лечението с мелоксикам трябва да бъде спряно.
- Най-добри резултати при тези реакции се постигат чрез ранно диагностициране и незабавно спиране на всеки подозиран лекарствен продукт. Ранното спиране на лечението дава по-добра прогноза.
- Ако пациентът е развил синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза поради приложение на мелоксикам, то това лекарство никога повече не трябва да се дава при този пациент.

Изследвания на чернодробната и бъбречната функция

Както при повечето НСПВЛ, при употребата на мелоксикам са наблюдавани увеличения на серумните трансамини, увеличение на серумния билирубин, както и увеличение на серумните креатинин и BUN и други отклонения в изследванията. Повечето от тези са случаи на преходни и леки нарушения. Ако някои промени се окажат значителни или постоянни, приложението на мелоксикам трябва да бъде спряно и предприети изследвания.

Функционална бъбречна недостатъчност

НСПВЛ, чрез потискане на вазодилаторния ефект на бъбречните простагландини, могат да причинят функционална бъбречна недостатъчност чрез намаление на гломерулната филтрация. Тази лекарствена реакция е дозозависима. Препоръчва се внимателно проследяване на



бъбречната функция, включително проследяване на обема на урината, в началото на лечението или след повишаване на дозата при пациенти със следните рискови фактори:

- Старческа възраст
- Едновременно лечение с АКЕ инхибитори, ангиотензин-II антагонисти, сартани, диуретици (виж т. 4.5)
- Хиповолемия (по каквато и да е причина)
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Нефротичен синдром
- Лупусна нефропатия
- Тежка чернодробна недостатъчност (серумен албумин <25 g/l или Child-Pugh score \geq 10).

В редки случаи приложението на НСПВЛ 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 увреда (креатининов клирънс >25 ml/min) не е необходимо дозата да бъде намалена.

Задръжка на натрий, калий и вода

Може да се провокира задръжка на натрий, калий и вода и взаимно повлияване с натрий-уретичния ефект на диуретиците при лечение с НСПВЛ. Може освен това да се намали антихипертензивният ефект на антихипертензивните лекарства (виж т. 4.5). Следователно, може да се развие едем, да се индуцира сърдечна недостатъчност или хипертония, или да се утежнят съществуващите такива като резултат. За рискови пациенти се препоръчва клинично мониториране (виж точки 4.2 и 4.3)

Хиперкалиемия

Диабетът или неговото едновременно лечение могат да провокират хиперкалиемия (виж т. 4.5). Необходимо е редовното проследяване нивата на калий в плазмата в такива случаи.

Комбинация с пеметрексед

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, приемащи пеметрексед, мелоксикам трябва да бъде прекъснат най-малко за периода 5 дни преди приложението му, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед (виж т. 4.5).

Други предупреждения и предпазни мерки

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 НСПВЛ особено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст, при които бъбречната, чернодробната и сърдечната функции често са увредени. При тях честотата на нежеланите реакции към НСПВЛ е увеличена, особено на гастроинтестинално кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (виж т. 4.2).

Мелоксикам както и другите НСПВЛ може да маскира симптомите на налична инфекция.

Приложението на мелоксикам може да увреди фертилитета при жени и не се препоръчва при тези опитващи се да забременеят. При жени със затруднено забременяване или такива изследвани по повод инфертилитет трябва да се разгледа преустановяване на лечението с мелоксикам (виж т. 4.6).

Лактоза

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



Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рискове, свързани с хиперкалиемия

Определени лекарствени продукти или терапевтични групи могат да предизвикат хиперкалиемия: калиеви соли, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства, нискомолекулни или нефракционирани) хепарини, циклоспорин, такролимус и триметоприм. Възникването на хиперкалиемия може да зависи от наличието на взаимосвързани фактори. Този риск се повишава когато горепосочените лекарства се прилагат едновременно с мелоксикам.

Фармакодинамични взаимодействия

Други нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) и ацетилсалицилова киселина
Едновременното приложение с други НСПВЛ (виж т. 4.4) вкл. ацетилсалицилова киселина, давана в дози ≥ 500 mg самостоятелно, или ≥ 3 g като обща дневна доза, не се препоръчва.

Кортикостероиди (напр. гликостероиди)

Едновременното приложение с кортикостероиди изисква повишено внимание, поради повишен риск от гастроинтестинално кървене и улцерация.

Перорално прилагани антикоагуланти или хепарин

Увеличава се рискът от кървене поради потискане на тромбоцитната функция и увреждане на гастро-дуоденалната лигавица. НСПВЛ могат да увеличат ефекта на антикоагулантите, такива като варфарин (виж т. 4.4). Едновременната употреба на НСПВЛ и антикоагуланти или хепарин, приложени в терапевтична доза или в старческа възраст, не се препоръчва (виж т. 4.4).

В останалите случаи (напр. превантивна употреба) на приложение на хепарин е необходимо повишено внимание поради риск от кървене.

Необходимо е внимателно проследяване на INR, ако не може да се избегне такава комбинация.

Тромболитици и антиромбоцитни лекарства

Увеличен е рискът от кървене поради потискане на тромбоцитната функция и увреждане на гастро-дуоденалната лигавица.

Инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)

Повишен е рискът от гастроинтестинално кървене.

Диуретици, АСЕ инхибитори и ангиотензин-II рецепторни антагонисти

НСПВЛ могат да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или такива в старческа възраст) едновременното приложение на АСЕ инхибитор или ангиотензин-II рецепторен антагонист и лекарства, които потискат циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, вкл. остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Следователно тази комбинация трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва адекватно да бъдат хидратираны и трябва да се има предвид мониторирането на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и регулярно по-нататък (виж т. 4.4).

Други антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери)

При тяхното приложение е възможно намаление на антихипертензивния ефект на бета-блокери (поради потискането на простагландините с вазодилаторен ефект).

Калциневрин инхибитори (напр. циклоспорин, такролимус)



Нефротоксичността на калциневрин инхибиторите може да бъде увеличена в присъствието на НСПВЛ чрез простагландин-медираните ефекти. Необходимо е внимателно проследяване на бъбречната функция, особено при старческа възраст.

Деферасирокс

Едновременното приложение на мелоксикам с деферасирокс може да повиши риска от възникване стомашно-чревни нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на тези лекарствени продукти.

Фармакокинетични взаимодействия: Ефекти на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Литий

Има съобщения, че НСПВЛ увеличават плазменото ниво на литий (чрез намаляване на бъбречната екскреция на литий), който може да достигне токсични стойности. Едновременното приложение на литий и НСПВЛ не се препоръчва (виж т. 4.4). Ако тази комбинация изглежда уместна, литиевата плазмена концентрация трябва да бъде внимателно проследявана по време на началото, прецизирането и преустановяването на лечението с мелоксикам.

Метотрексат

НСПВЛ могат да намалят тубулната секреция на метотрексат и чрез това да увеличат плазмената му концентрация. По тази причина на пациентите на високи дози метотрексат (повече от 15 mg/седмично) не се препоръчва едновременното приложение на НСПВЛ виж т. 4.4).

Рискът от взаимодействие между НСПВЛ и метотрексат трябва да бъде съобразяван и при пациентите на ниски дози метотрексат, особено при пациенти с увредена бъбречна функция. Ако тази комбинация е необходима, трябва да се проследяват броят на кръвните клетки и бъбречната функция. Повишено внимание също е необходимо при ако НСПВЛ и метотрексат се дават през по-малко от 3 дни, в който случай плазменото ниво на метотрексат може да се увеличи и да причини увеличена токсичност.

Макар че фармакокинетиката на метотрексат (15 mg/седмично) не беше значително повлияна от едновременно приложение на мелоксикам, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да бъде увеличена от лечение с НСПВЛ (виж по-горе). (Виж т. 4.8).

Пеметрексед:

При едновременната употреба на мелоксикам и пеметрексед при пациенти с креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min приложението на мелоксикам трябва да бъде спряно най-малко за периода 5 дни преди приложението му, в деня на приложението и 2 дни след приложението на пеметрексед. Ако е необходимо комбинирането на мелоксикам и пеметрексед, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны, особено за наличие на миелосупресия и стомашно-чревни нежелани реакции. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 45 ml/min), едновременното приложение на мелоксикам и пеметрексед не се препоръчва.

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min), дози от 15 mg мелоксикам могат да намалят елиминирането на пеметрексед и вследствие на това да увеличат появата на нежелани реакции от пеметрексед. Поради това е необходимо повишено внимание когато се прилага мелоксикам в доза 15 mg едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 80 ml/min).

Фармакокинетични взаимодействия (ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мелоксикам)

Холестирамин

Холестирамин ускорява елиминирането на мелоксикам чрез намеса в ентерохепаталната циркулация, така че клирънсът на мелоксикам се увеличава с 50% и полуживотът намалява с 13±3 часа. Това взаимодействие е от клинично значение.



Фармакокинетичните взаимодействия (ефект на комбинацията на мелоксикам и други лекарствени продукти върху фармакокинетиката)

Перорални противодиабетни средства (сулфониурейни средства, натеглинид)

Мелоксикам се елиминира почти напълно чрез чернодробен метаболизъм, като почти две трети се метаболитизират от цитохром (CYP) P450 ензими (CYP 2C9 основен път и CYP 3A4 минорен път), а една трета се метаболитизира по други пътища, като пероксидазна оксидация.

Трябва да се има предвид възможността за фармакокинетично взаимодействие, когато се прилагат едновременно мелоксикам и лекарства, за които е известно, че инхибират CYP 2C9 и/или CYP 3A4 ензимите, или се метаболитизират от тях. Например, взаимодействия чрез CYP 2C9 може да се очакват при комбинация с лекарствени продукти като перорални противодиабетни средства (сулфониурейни средства, натеглинид), което може да доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства и на мелоксикам. Пациентите, които приемат едновременно мелоксикам и сулфониурейни средства и натеглинид, трябва да се наблюдават внимателно за хипогликемия.

Не бяха намерени лекарствени взаимодействия от клинично значение при едновременното приложение на антиациди, циметидин и дигоксин.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, 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. Абсолютният риск от сърдечносъдови 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 третиран с инхибитори на простагландиновата синтеза по време на органогенезата.

По време на първия и втория триместър на бременността мелоксикам 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:

- възможно е удължаване на времето на кърмене поради инхибиране на агрегацията на тромбоцитите, което може да се прояви дори при много ниски дози;
- потискане на маточните контракции, което води до забавено или протрахирано раждане

Следователно, мелоксикам е противопоказан през третия триместър на бременността

Кърмене



Макар и да няма данни по отношение на мелоксикам при хора известно е, че НСПВЛ преминават в кърмата. Мелоксикам се открива в кърмата на кърмещи животни. Следователно приложението при кърмачки трябва да се избягва.

Фертилитет

Употребата на мелоксикам, както всеки лекарствен продукт, за който е известно, че инхибира синтеза на циклооксигеназа/простагландин, може да увреди фертилитета при жени и следователно не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат затруднения при зачеване или които ще се подлагат на изследване за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с мелоксикам.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специални проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. На базата на фармакодинамичния профил и докладваните нежелани реакции, мелоксикам вероятно не повлиява или повлиява незначително тези активности. Ако се появят зрителни нарушения (напр. замъглено зрение), замаяност, сънливост, световъртеж и други нарушения във функциите на ЦНС, препоръчва се избягване на гореспоменатите дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Общо описание

Клинични проучвания и епидемиологични данни предполагат, че употребата на някои НСПВЛ, 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).

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

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са гастроинтестинални по същност. Могат да се наблюдават пептични язви, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (виж т. 4.4). При приложение се наблюдават гадене, повръщане, диария, флатуленция, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, остра екзацербация на колит и болест на Crohn (виж т. 4.4). По-рядко се наблюдава гастрит.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR): съобщава се за синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (виж т. 4.4).

Честотите на нежеланите лекарствени реакции дадени по-долу се базират на съответната честота на възникване в 27 клинични проучвания с продължителност на лечението поне 14 дни. Информацията се базира на клинични проучвания, включващи 15 197 пациента, лекувани с дневни дози 7.5 mg или 15 mg мелоксикам таблетки или капсули за период от 1 година. Включени са нежеланите лекарствени реакции, които се проявиха като резултат от приложението на продукта след пускането му на пазара.

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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$);

С неизвестна честота (не може да бъде преценено от наличните данни).

б) Нежелани лекарствени реакции



Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Анемия
Редки: Нарушения в броя на кръвните клетки (вкл. диференциално броене на белите кръвни клетки), левкопения, тромбоцитопения
Докладвани са много редки случаи на агранулоцитоза (виж т. в))

Нарушения на имунната система

Нечести: Алергични реакции, освен анафилактични и анафилактикоидни
С неизвестна честота: Анафилаксия, анафилактикоидна реакция

Психични нарушения

Редки: Променено настроение, кошмари
С неизвестна честота: Обърканост, дезориентация

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие
Нечести: Замаяност, сънливост

Нарушения на окото

Редки: Зрителни нарушения вкл. замъглено виждане, конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго
Редки: Шум в ушите

Сърдечни нарушения

Редки: Сърцебиене
Докладвана е сърдечна недостатъчност вследствие на лечение с НСПВЛ.

Съдови нарушения

Нечести: Увеличено кръвно налягане (виж т. 4.4), зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Астма при лица, алергични към ацетилсалицилова киселина или други НСПВЛ

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Стомашно-чревни нарушения, като диспепсия, гадене, повръщане, абдоминална болка, констипация, флатуленция, диария
Нечести: Окултни или макроскопски кръвоизливи, стоматит, гастрит, оригване
Редки: Колит, стомашна и/или дуоденална язва, езофагит
Много редки: Гастроинтестинална перфорация
С неизвестна честота: Панкреатит

Гастроинтестинален кръвоизлив, улцерация или перфорация могат да бъдат тежки и потенциално фатални, особено при пациенти в старческа възраст (виж т. 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Нарушения в изследванията на чернодробната функция (напр. повишени трансаминази или билирубин)
Много редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Ангиоедем, сърбеж, обрив



Редки:	Уртикария и тежки кожни нежелани реакции (SCARs): наблюдавани са синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (TEN) (виж т. 4.4).
Много редки:	Булозен дерматит, еритема мултиформе
С неизвестна честота	Реакции на фоточувствителност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	Задръжка на натрий и вода, хиперкалиемия (виж т. 4.4 и т. 4.5), абнормни резултати от изследване на бъбречната функция (увеличени нива на креатинина и уреята в серума)
Много редки:	Остра бъбречна недостатъчност в частност при пациенти с рискови фактори (виж т. 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота	Безплодие при жени, забавена овулация
----------------------	---------------------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:	Едем, вкл. отоци на долните крайници.
----------	---------------------------------------

в) Информация характеризираща индивидуални сериозни и/или често срещани нежелани реакции

Много редки случаи на агранулоцитоза са наблюдавани при пациенти лекувани с мелоксикам и други, потенциално миелотоксични лекарства (виж т. 4.5).

г) Нежелани лекарствени реакции които не са били наблюдавани при този продукт, но които са обикновено се приписват на други лекарства в класа

Органична бъбречна увреда, с резултат остра бъбречна недостатъчност: много редки случаи на интерстициален нефрит, остра тубуларна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза са били докладвани (виж т. 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

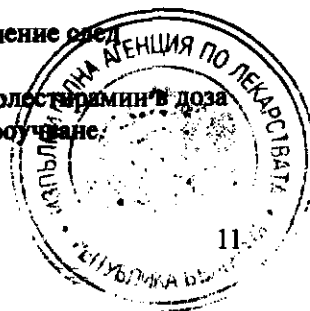
Симптоми

Симптомите на остро предозиране с НСПВЛ се свеждат до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болки в епигастриума, които обикновено отзвучават след поддържащото лечение. Може да се появи гастроинтестинално 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 анафилактични реакции при приемане на терапевтична доза НСПВЛ, но такива могат да се появят и при предозиране.

Лечение

Пациентите трябва да бъдат третирани със симптоматично и поддържащо лечение след предозиране с НСПВЛ.

Елиминирането на мелоксикам може да бъде ускорено чрез приложение на холестрамин в доза 4 g перорално, даван три пъти дневно, както е установено в едно клинично проучване.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероидни, Оксиками, АТС код: M01A C06

Мелоксикам е нестероидно противовъзпалително лекарство (НСПВЛ) от групата на оксикамите с антиинфламаторен, аналгетичен и антипиретичен ефект.

Антиинфламаторният ефект на мелоксикам е доказан в класически експериментални модели на възпаление. Както и при другите НСПВЛ, механизмът на действие не е напълно установен. Обаче има поне един общ начин на действие на всички НСПВЛ (вкл. мелоксикам): потискане биосинтезата на простагландините, известни медиатори на възпалението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мелоксикам се резорбира добре от гастроинтестиналния тракт като бионаличността му е около 90% след перорално приложение (капсула). Таблетките, оралната суспензия и капсулите са доказано биоеквивалентни.

След единична доза мелоксикам, средната максимална плазмена концентрация се достига за 2 часа за суспензията и за 5 – 6 часа за солидните перорални форми (капсули и таблетки).

При многократно дозиране устойчиво състояние се постига за 3-5 дни. Еднократното дневно приложение води до средни плазмени концентрации на лекарството със сравнително малки "peak-through" флукутации в диапазона 0,4 – 1,0 µg/mL за 7,5 mg дози и 0,8 – 2,0 µg/mL за 15 mg дози. (C_{min} и C_{max} при устойчиво състояние, съответно).

Средните максимални плазмени концентрации на мелоксикам след достигане на устойчивото състояние се постигат след пет до шест часа за таблетките, капсулите и оралната суспензия. Степента на абсорбция на мелоксикам след перорално приложение не се повлиява от едновременния прием на храна или при съпътстващата употреба на антиациди.

Разпределение

Мелоксикам е силно свързан с плазмените протеини, основно с албумин (99%). Мелоксикам прониква добре в синовиалната течност и се намира в концентрации приблизително половината от плазмените.

Обемът на разпределение е нисък, т.е. приблизително 11 литра след интрамускулно или интравенозно приложение и се наблюдава интериндивидуална вариация в порядъка на 7 – 20%. Обемът на разпределение след приложение на многократни перорални дози мелоксикам (7,5 до 15 mg) е около 16 литра, с коефициент на вариране от 11 до 32%.

Биотрансформация

Мелоксикам претърпява екстензивна чернодробна биотрансформация. 4 различни метаболита на мелоксикам се откриват в урината, всички от които са фармакодинамично неактивни. Основният метаболит е 5'-карбоксимелоксикам (60% от дозата), който се формира от оксидирането на интермедиерния метаболит 5'- хидроксиметил пироксикам и се екскретира в по-малка степен (9% от дозата). In vitro проучванията показват че CYP 2C9 играе важна роля в този метаболитен път; CYP 3A4 изоензимът играе по-малка роля. Другите 2 метаболита, които представляват 16% и 4% от приетата доза, като вероятно пероксидазната активност на пациента е отговорна за тях.

Елиминиране

Мелоксикам 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.



Средният елиминационен полуживот варира между 13 и 25 часа след перорално, интрамускулно и интравенозно приложение. Общият плазмен клирънс е около 7 - 12 mL/min след прилагане на еднократни дози перорално, интравенозно или ректално.

Линейност/нелинейност

Мелоксикам показва линейна фармакокинетика и в терапевтичния дозов режим от 7,5 mg и 15 mg след перорално или интрамускулно приложение.

Особени групи пациенти

Чернодробно/бъбречно увреждане

Чернодробното и лекото до умерено бъбречно увреждане нямат значителен ефект върху фармакокинетиката на мелоксикам. При лица с умерено бъбречно увреждане общият клирънс на лекарството е значително по-висок. Намалено свързване с белтъците се наблюдава при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. При терминална бъбречна недостатъчност увеличението на обема на разпределение може да доведе до по-високи концентрации на свободния мелоксикам (виж точки 4.2 и 4.3).

Старческа възраст

Пациентите от мъжки пол в старческа възраст проявяват подобни фармакокинетични параметри, в сравнение с тези при млади индивиди от мъжки пол. Пациентите в старческа възраст от женски пол са показали по-високи стойности на AUC и по-дълъг елиминационен полуживот в сравнение с тези при млади пациенти от двата пола. Средният плазмен клирънс при устойчиво състояние в старческа възраст беше малко по-нисък от този в по-млада възраст (виж т. 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Репродуктивни проучвания с перорални дози при плъхове са показали намаляване броя на овулациите, потискане на имплантацията и ембриотоксични ефекти при токсични за майката перорални дози от 1 mg/kg и по-високи. Проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не показаха тератогенност при перорални дози до 4 mg/kg при плъховете и 80 mg/kg при зайците.

Прилаганите дози надхвърлят клиничната доза (7.5 mg – 15 mg дневно) с фактор от 10 до 5 пъти базата mg/kg (75 kg човек). Фетотоксичните ефекти описани в края на бременността са общите за всички инхибитори на простагландиновите синтеза.

Неклиничните изследвания показват, че мелоксикам може да бъде открит в кърмата на животни. Няма намерени доказателства за мутагенни ефекти *in vitro* или *in vivo*.

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид
Повидон К-25
Натриев цитрат дихидрат
Кросповидон тип В
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Нофламен 7,5 mg таблетки: 5 години

Нофламен 15 mg таблетки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По лекарско предписание.

Неизползван лекарствен продукт или отпаден материал трябва да се унищожи в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нофламен 7.5 mg таблетки: Рег.№: 20080214/24.10.2008 г.
Нофламен 15 mg таблетки: Рег.№: 20080215/24.10.2008 г.

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.08.2006 г. (Референтна страна членка)
24.10.2008 г. България

Дата на последно подновяване: 11.04.2013 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2021 г.

