

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мовалис 15 mg/1,5 ml инжекционен разтвор  
Movalis 15 mg/1.5 ml solution for injection

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от разтвора съдържа 10 ml мелоксикам (meloxicam).  
Една ампула с 1,5 ml разтвор съдържа 15 mg мелоксикам под формата на енолатна сол, която е образувана по време на производствения процес.

Помощни вещества с известно действие  
Съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една ампула от 1,5 ml.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.  
Жълт разтвор със зеленикъв оттенък

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Краткосрочно симптоматично лечение на обостряния на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит, когато други начини на приложение не са подходящи.
- Мовалис инжекционен разтвор е предназначен за възрастни.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Инжектиране на 15 mg един път дневно.

Максималната препоръчителна дневна доза мелоксикам е 15 mg и не зависи от лекарствената форма.

ДА НЕ СЕ ПРЕВИШАВА ДОЗАТА ОТ 15 mg/дневно.

Обикновено интрамускулното приложение трябва да се ограничи до една инжекция при започване на лечението и да продължи максимум 2 до 3 дни при определени случаи (напр. когато други начини на приложение не са възможни). 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 (вж. точка 4.4).

Нуждите на пациентите от симптоматично облекчение и терапевтичен отговор трябва да се оценяват периодично.

##### Специални популации

*Пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2)*

Препоръчаната доза при пациенти в старческа възраст е 7,5 mg дневно (половин ампула от 1,5 ml) (вж също точки 4.2 „Пациенти с повишен риск от нежелани реакции” и точка 4.4).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020142
Разрешение №	01-08-2023
BG/MA/MP -	63239
Одобрение №	/



#### *Пациенти с повишен риск от нежелани реакции (вж. точка 4.4)*

При пациенти с повишен риск от нежелани реакции, напр. анамнеза за стомашно-чревно заболяване или с рискови фактори за сърдечносъдово заболяване, лечението трябва да започне с доза от 7,5 mg дневно (половин ампула от 1,5 ml).

#### *Бъбречно увреждане (вж. точка 5.2.)*

Това лекарство е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на диализа (вж. точка 4.3).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, дозата не трябва да превишава 7,5 mg дневно (половин ампула от 1,5 ml).

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага намаляване на дозата (т.е. пациенти с креатининов клирънс над 25 ml/min).

#### *Чернодробно увреждане (вж. точка 5.2.)*

Не се налага намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. (За пациенти със силно нарушена чернодробна функция, вижте точка 4.3)

#### *Педиатрична популация*

Мовалис 15 mg/1,5 ml инжекционен разтвор е противопоказан при деца и юноши под 18 години (вж. точка 4.3).

#### Начин на приложение

За интрамускулно приложение.

Мовалис 15 mg/1,5 ml инжекционен разтвор се прилага като дълбока интрамускулна инжекция в горната външна част на седалището, като се спазват строго асептични условия. В случай, че се налага повторно приложение, се препоръчва смяна на лява и дясна страна. Преди инжектиране е важно да се провери дали върхът на иглата не е в кръвоносен съд.

Инжектирането трябва да се пркъсне незабавно при поява на силна болка по време на манипулацията.

В случай на тазобедрена протеза, инжекцията трябва да се приложи от другата страна.

За продължително лечение, трябва да се използва перорален начин на приложение (таблетки).

#### **4.3 Противопоказания**

Този лекарствен продукт е противопоказан в следните ситуации:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6 „Фертилитет, бременност и кърмене”);
- Деца и юноши под 18-годишна възраст;
- Свръхчувствителност към вещества с подобно действие, напр. нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), ацетилсалицилова киселина. Мелоксикам не трябва да бъде прилаган при пациенти с изявиени симптоми на астма, назални полипи, ангиоедем или уртикария, след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, поради риск от поява на кръстосана свръхчувствителност;
- Анамнеза за гастроинтестинално кървене или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВС;
- Активна или анамнеза за повтаряща се пептична язва/хеморагия (два или повече отделни епизода с доказана язва или кървене);
- Силно нарушена чернодробна функция;
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа;



- Гастроинтестинално кървене, анамнеза за мозъчно-съдово кървене или други нарушения, свързани с кървене;
- Нарушения на хемостазата или едновременно лечение с антикоагуланти (противопоказание, свързано с начина на приложение);
- Периоперативна болка след аорто-коронарен байпас;
- 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 употребява възможно най-ниската ефективна доза, за възможно най-кратък период от време (вж. точка 4.2 и гастроинтестинални и сърдечносъдови рискове по-долу).

Препоръчаната максимална дневна доза не трябва да се превишава в случай на недостатъчен терапевтичен ефект и не трябва да се добавя допълнително НСПВС към лечението, тъй като това може да повиши токсичността, докато терапевтично преимущество не е доказано. Едновременната употреба на мелоксикам с НСПВС, включително циклооксигеназа-2 селективни инхибитори, трябва да се избягва.

Мелоксикам не е подходящ за лечението на пациенти, нуждаещи се от облекчение на остра болка.

Клиничната полза от лечението трябва да се преосмисли при липсата на подобрение след няколко дни.

При анамнеза за езофагит, гастрит и/или гастроинтестинална язва трябва да се осигури тяхното напълно излекуване преди започване на лечение с мелоксикам. Периодично трябва да се следи за възможно възобновяване при пациенти, лекувани с мелоксикам, имащи подобна анамнеза.

##### Гастроинтестинални ефекти

Както и при другите НСПВС, гастроинтестинално (ГИ) кървене, язва или перфорация, които може да са фатални, могат да се проявят във всеки момент по време на лечението, със или без предупредителни симптоми, или предшестващо сериозно гастроинтестинално нарушение.

Рискът от гастроинтестинално кървене, язва или перфорация се повишава с увеличаване на дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена от хеморагия или перфорация (вж. точка 4.3), както и при по-възрастни пациенти. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза. Едновременно лечение с предпазни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) трябва да се обмисли при подобни пациенти, както и при пациенти, нуждаещи се от едновременно лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина, или други лекарства, с вероятност да повишат гастроинтестиналния риск (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено пациенти в стреческа възраст, трябва да съобщават за всякакви необичайни абдоминални симптоми (по-специално ГИ кървене), особено в началната фаза на лечението.

При пациенти, едновременно приемащи лекарства, които могат да увеличат риска от язва или кървене, като хепарин за терапевтично лечение или прилаган в гериатрията, или други нестероидни противовъзпалителни средства, включително и ацетилсалицилова киселина, приемана в дози против възпаление  $\geq 500\text{mg}$  като еднократен прием или  $\geq 3\text{g}$ , като обща дневна доза, не се препоръчва комбиниране с мелоксикам (вж. точка 4.5).

При поява на гастроинтестинално кървене или язва при пациенти, приемащи мелоксикам, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да се дават с повишено внимание на пациенти с анамнеза за ГИ заболявания (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като възпалението при тези състояния може да се активира (вж. точка 4.8 – нежелани реакции).



### Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти

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

Препоръчва се клинично наблюдение на кръвното налягане при пациенти в риск, преди лечението и особено при започване на лечение с мелоксикам.

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

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчносъдова болест трябва да се лекуват с мелоксикам само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

### Кожни реакции

Съобщава се за животозастрашаващи кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) при употреба на мелоксикам. Необходимо е пациентите да бъдат предупредени за признаците и симптомите и внимателно наблюдавани за появата на такива кожни реакции. Рискът от поява на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза е най-висок през първите седмици от лечението. Ако са налице симптоми или признаци на токсична епидермална некролиза или синдром на Stevens-Johnson (напр. прогресиращ кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии), лечението с мелоксикам трябва да се преустанови. Най-добри резултати в овладяването на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза са налице при ранното диагностициране и незабавно прекратяване на всяко подозирано лекарство. Ранното спиране на лечението е свързано с по-добра прогноза. Ако пациентът развие синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза по време на приема на мелоксикам, този лекарствен продукт не трябва да се прилага отново на този пациент.

Има съобщения за случаи на фиксирана лекарствена ерупция (fixed drug eruption, FDE) при прием на мелоксикам. Мелоксикам не трябва да се прилага отново при пациенти с анамнеза за FDE, свързана с мелоксикам. Възможно е да възникне кръстосана реактивност с други оксиками.

### Параметри на чернодробна и бъбречна функция

Както при повечето НСПВС, рядко са съобщавани повишени нива на серумните трансаминизи, повишаване на серумен билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и увеличаване на серумния креатинин, и азота от уреята в кръвта, и други лабораторни нарушения. В повечето случаи това са били незначителни и преходни повишения над нормалните стойности. Ако промените са значителни или постоянни, лечението с мелоксикам трябва да бъде прекъснато и да бъдат проведени съответните изследвания.

### Функционална бъбречна недостатъчност

Посредством инхибиране на вазодилатация ефект на бъбречните простагландини, НСПВС могат да предизвикат функционална бъбречна недостатъчност чрез намаляване на гломерулната филтрация. Този нежелан ефект е дозо-зависим. В началото на лечението или след увеличаване на дозата се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция, включително обема на диурезата, при пациенти със следните рискови фактори:

- Пациенти в старческа възраст
- Съпътстващо лечение с лекарства, като АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти (сартани), диуретици (вж. точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)
- Хиповолемия (с различен произход)
- Застойна сърдечна дейност



- Бъбречна недостатъчност
- Нефротичен синдром
- Лупусна нефропатия
- Тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин <25 g/l или Child-Pugh score  $\geq$ 10)

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

Дозата мелоксикам при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, не трябва да надвишава 7,5 mg. При пациенти с леко до средно бъбречно нарушение не се налага намаляване на дозата (напр. пациенти с креатининов клирънс по-висок от 25 ml/min).

#### Задържане на натрий, калий и вода.

При приложение на НСПВС е възможно възникване на задръжка на натрий, калий и вода, както и взаимодействие с натриуретичния ефект на диуретиците. Освен това, може да се появи понижаване на антихипертензивния ефект на антихипертензивните лекарства (вж. точки 4.5). При податливи пациенти вероятния резултат е задълбочаване или обостряне на сърдечна недостатъчност, хипертония или едем. За рискови пациенти се препоръчва клинично мониториране (вж. точки 4.2 и 4.3).

#### Хиперкалиемия

Хиперкалиемията може да се благоприятства при болни от диабет или при съпровождаща терапия, която е известно, че води до повишени нива на калий (вж. точка 4.5). В такива случаи трябва да се извършва редовно мониториране на нивата на калий.

#### Комбинация с пеметрексед

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

#### Други предупреждения и предпазни мерки

Пациенти в старческа възраст, слаби или немощни пациенти, обикновено понасят нежелани лекарствени реакции по-трудно и такива болни трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Както и при другите НСПВС, лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, за които съществува по-голяма вероятност да страдат от нарушения в бъбречната, чернодробна или сърдечна функция. При пациентите в старческа възраст нежеланите лекарствени реакции на НСПВС могат да бъдат по-чести, особено гастроинтестинално кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.2).

Мелоксикам, както и другите НСПВС, може да маскира симптомите на вече съществуващо инфекциозно заболяване.

Както и при другите НСПВС, прилагани интрамускулно, на мястото на инжектиране могат да се появят абсцес и некроза.

Употребата на мелоксикам, може да наруши женския фертилитет 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 мелоксикам (вж. точка 4.6).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за ампула от 1,5 ml, 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, калий-съхраняващи диуретици, 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 като горепосочените лекарствени продукти се прилагат едновременно с мелоксикам.

#### Фармакодинамични взаимодействия

*Други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина*  
Едновременното прилагане (вж. точка 4.4) с други нестероидни противовъзпалителни средства, включително ацетилсалицилова киселина, прилагана в дози против възпаление  $\geq 500\text{mg}$  като еднократен прием или  $\geq 3\text{g}$ , като обща дневна доза, не се препоръчва.

#### *Кортикостероиди (напр. глюкокортикоиди)*

Едновременната употреба с кортикостероиди изисква внимание поради повишен риск от кървене или гастроинтестинална язва.

#### *Антикоагуланти или хепарин*

Съществува повишен риск от кървене, поради потискане на функциите на тромбоцитите и увреждане на лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника. НСПВС могат да повишат ефектите на антикоагуланти, като варфарин (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на НСПВС с антикоагуланти или хепарин, прилагани в гериатрията, или при терапевтични дози не се препоръчва (вж. точка 4.3 и 4.4).

В останалите случаи на употреба (напр. профилактични дози) с хепарин е необходимо внимание, поради повишен риск от кървене.

#### *Тромболитици и антитромбоцитни лекарства*

Повишен риск от кървене, поради потискане на функциите на тромбоцитите и увреждане на лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника.

#### *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)*

Повишен риск от гастроинтестинално кървене.

#### *Диуретици, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-II рецепторни антагонисти*

НСПВС могат да понижат ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарствени продукти. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременната употреба с АСЕ-инхибитори или ангиотензин-II рецепторни антагонисти и средства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради това, при едновременното предписване трябва да се внимава, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на тяхната бъбречна функция след започване на съпътстващото лечение, и това да продължи да се извършва периодично (вж. точка 4.4).

#### *Други антихипертензивни средства (напр. бета-блокери)*

Както и за последните, може да настъпи понижаване на ефекта на бета-блокерите (поради инхибиране на простагландините, причиняващи вазодилатация).

#### *Инхибитори на калциневрин (напр. циклоспорин, такролимус)*

НСПВС могат да благоприятстват нефротоксичността на *инхибиторите на калциневрин* чрез медиаторните си ефекти върху бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение трябва да се измерва бъбречната функция. Препоръчва се внимателно мониториране на бъбречната функция, особено при пациенти в старческа възраст.



### *Деферасирокс*

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

### Фармакокинетични взаимодействия: ефект на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарства.

#### *Литий*

Съобщавано 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 (вж. точка 4.4). Ако такава комбинация е наложителна, трябва внимателно да бъдат мониторираны литиевите плазмени концентрации при започване на лечението с мелоксикам, 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 (вж. точка 4.4). 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 (15 mg седмично) не се повлиява значимо от едновременното лечение с мелоксикам, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се засили от лечението с НСПВС (вж. по-горе). (Вж. точка 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 период от 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 проследявани, 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  $\geq$  80 ml/min), дози от 15 mg мелоксикам могат да понижат елиминирането на пеметрексед и вследствие на това да увеличат появата на нежелани реакции, свързани с пеметрексед. Затова е необходимо повишено внимание, когато се прилага мелоксикам в доза 15 mg едновременно с пеметрексед при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq$  80 ml/min).

### Фармакокинетични взаимодействия: ефект на други лекарства върху фармакокинетиката на мелоксикам

#### *Холестирамин*

Холестираминът ускорява елиминирането на мелоксикам чрез прекъсване на ентерохепаталната циркулация, така че клирънса на мелоксикам се повишава с 50 % и времето на полуживот намалява до 13±3 часа. Това взаимодействие има клинична значимост.

### Фармакокинетични взаимодействия: ефект на комбинация на мелоксикам и други лекарства върху фармакокинетиката

#### *Перорални противодиабетни средства (сулфонилурейни 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 медира 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 се инхибират или метаболизират от CYP 2C9 и/или CYP 3A4. Взаимодействия чрез CYP 2C9 може да се очакват при комбинация с лекарствени продукти като перорални противодиабетни средства (сулфонилурейни средства, натеглинид), което може да доведе до повишени плазмени нива на тези лекарства и на мелоксикам. Пациентите, които приемат едновременно мелоксикам и сулфонилурейни средства и натеглинид, трябва да се наблюдават внимателно за хипогликемия.

Не са открити клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия по отношение на едновременната употреба с антиациди, циметидин и дигоксин.

#### Педиатрична популация

Изпитвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

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 гастросхиза след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечносъдови малформации е повишен с по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че риска се повишава с дозата и продължителността на лечението. Прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез при животни води до повишаване на пре- и постнатационните загуби и ембриофетална смъртност. В допълнение се съобщава повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които са приложени инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

От 20-та седмица на бременността нататък, употребата на мелоксикам може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. По време на първия и втория триместър на бременността мелоксикам не трябва да се дава, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако мелоксикам се използва от жена, която се опитва да забременее, или през първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението е възможно най-кратка. След експозиция на мелоксикам в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Мелоксикам трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат

- фетуса на:
  - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus и пулмонална хипертония);
  - бъбречна дисфункция (вж. по-горе);
- майката и новороденото в края на бременността на:
  - възможно удължаване на времето на кърмене, антиагрегантен ефект, който може да се появи дори при много ниски дози;
  - инхибиране на маточните контракции, което да доведе до забавяне или удължаване на раждането.

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





## Кърмене

Известно е, че НСПВС преминават в кърмата, въпреки че няма такъв опит с мелоксикам при хора. Мелоксикам се открива в кърмата на кърмещи животни. По тази причина употребата му не се препоръчва при кърмачки.

## Фертилитет

Употребата на мелоксикам, както и на което и да е друго лекарство, за което е известно, че инхибира циклооксигеназата/простагландиновия синтез, може да наруши женския фертилитет 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 обмисли прекратяването на употребата на мелоксикам.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не се провеждани проучвания на ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, на базата на фармакодинамичния профил и съобщаваните нежелани реакции, вероятно е мелоксикам да няма никакво или да оказва незначително влияние върху тези способности. Въпреки това, пациенти при които се проявят зрителни нарушения, включително замъглено виждане, светожъртеж, сънливост, замайване или други оплаквания от страна на централната нервна система, трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### *а) Общо описание*

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, 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) (вж. т. 4.4).

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

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са от страна на гастроинтестиналната система. Могат да се появят пептична язва, перфорация или гастроинтестинално кървене, които понякога са фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вж. т. 4.4.). След употреба са съобщавани гадене, повръщане, диария, метеоризъм, констипация, диспепсия, болка в стомаха, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон (вж. точка 4.4. - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) . С по-малка честота е наблюдаван гастрит.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs): докладвани са Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), (вж. т. 4.4).

Честотата на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции посочени по-долу се базира на съответната проява на съобщаваните нежелани реакции от 27 клинични изпитвания с продължителност на лечението - най-малко 14 дни. Информацията се основава на клинични изпитвания, включващи 15 197 пациенти, които са приемали дневни дози от 7,5 или 15 mg мелоксикам за период до една година.

Включени са нежелани лекарствени реакции, появили се в резултат на съобщения, получени във връзка с употребата на продукта от пазара.

Нежеланите реакции са класифицирани според честотата, използвайки следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



## ***б) Таблица на нежеланите реакции***

### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: промени в броя на кръвните клетки (включително в диференциалното броене на белите кръвни клетки), левкопения и тромбоцитопения

Съобщавани са много редки случаи на агранулоцитоза ( вж. точка в)

### Нарушения на имунната система

Нечести: алергични реакции, различни от анафилактични или анафилктоидни реакции.

С неизвестна честота: анафилактичен шок, анафилактична реакция или анафилктоидна реакция

### Психични нарушения

Редки: изменение на настроението, сънуване на кошмари

С неизвестна честота: чувство на обърканост, дезориентация

### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяване, сънливост

### Нарушения на очите

Редки: нарушения в зрението, включително замъглено зрение; конюнктивит

### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж

Редки: бучене в ушите

### Съдечни нарушения

Редки: сърцебиене

Съобщавана е сърдечна недостатъчност, във връзка с лечение с НСПВС.

### Съдови нарушения

Нечести: повишено кръвно налягане ( вж. точка 4.4), зачервяване

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: поява на астма при индивиди, алергични към аспирин или други НСПВС.

### Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: стомашно-чревни нежелани събития като цяло (включващи диспепсия, гадене, повръщане, стомашна болка, констипация, метеоризъм, диария)

Нечести: окултна или макроскопска гастроинтестинална хеморагия, стоматит, гастрит, оригване

Редки: колит, гастро-дуоденална язва, езофагит

Много редки: гастроинтестинална перфорация

С неизвестна честота: панкреатит

Гастроинтестинално кървене, язва или перфорация е възможно понякога да бъдат тежки и потенциално фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

### Хепатобилиарни нарушения

Нечести: нарушение на чернодробната функция (напр. повишени нива на трансаминазите или билирубин)

Много редки: хепатит

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: ангиоедем, пруритус, обрив

Редки: синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, уртикария



Много редки: булозен дерматит, мултиформена еритема  
С неизвестна честота: реакции на фоточувствителност, фиксирана лекарствена ерупция (вж. точка 4.4)

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задръжка на натрий и вода, хиперкалиемия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) абнормни параметри на бъбречната функция (повишен серумен креатинин и/или серумна урея)

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с рискови фактори ( вж. точка 4.4)

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: безплодие при жените, забавена овулация

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: втвърдяване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране

Нечести: едем, включително едем на долните крайници

#### ***в) Информация, характеризираща определени сериозни и/или често появяващи се нежелани реакции***

Много редки случаи на агранулоцитоза са съобщавани при пациенти, лекувани с мелоксикам и други потенциални миелотоксични лекарства (вж.точка 4.5).

#### ***г) Нежелани реакции, които не са наблюдавани във връзка с продукта, но които като цяло са приети да се свързват с други съединения от този клас***

Съобщавано е органно бъбречно увреждане, водещо до остра бъбречна недостатъчност: много редки случаи на интестициален нефрит, остра тубулна некроза, нефротичен синдром и папиларна некроза (вж.точка 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.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Симптомите на остро предозиране с НСПВ обикновено се ограничават до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и епигастрална болка, които в повечето случаи са обратими при съответните мерки. Може да се появи гастроинтестинално кървене. Тежкото отравяне може да предизвика хипертензия, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, респираторна депресия, кома, конвулсии, сърдечносъдов колапс и сърдечен арест. При терапевтично поглъщане на НСПВС са съобщавани анафилактични реакции, които може да се появят и след предозиране.

### Лечение

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично лечение и да бъдат приложени някои общо подкрепящи мерки. В клинично изпитване е било установено, че перорална доза от 4 g холестирамин, приемана три пъти дневно, ускорява елиминирането на мелоксикам.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероидни, Оксиками

АТС код: M01AC06

Мелоксикам е нестероидно противовъзпалително средство /НСПВС/ от класа на оксикамите, което има противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства.

Противовъзпалителната активност на мелоксикам е доказана при класически модели на възпаление. Както и при другите НСПВС точният механизъм на действие остава неизвестен. Въпреки това съществува поне един общ начин на действие, характерен за всички НСПВС (включително мелоксикам): инхибиране на биосинтезата на простагландини - известни медиатори на възпалението.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Мелоксикам се абсорбира напълно при интрамускулно приложение. Относителната бионаличност при сравнение с оралното приложение достига почти 100%. Поради това не се налага промяна на дозировката при преминаване от интрамускулно към орално приложение. След интрамускулно приложение на 15 mg, пиковите плазмени концентрации от около 1,6-1,8 µg/mL се достигат след около 1-6 часа.

#### Разпределение

Мелоксикам се свързва много здраво с плазмените протеини, основно с албумин (99%). Мелоксикам прониква добре в синовиалната течност, за да даде концентрации приблизително половината от тези в плазмата. Обемът на разпределение е малък, т.е. приблизително 11L след интрамускулно или интравенозно приложение и показва индивидуални изменения от порядъка на 7-20%. Обемът на разпределение след прием на многократни орални дози мелоксикам (7,5 до 15 mg) е около 16 L с коефициенти на изменение, вариращи от 11 до 32%.

#### Биотрансформация

Мелоксикам претърпява екстензивна чернодробна биотрансформация. В урината се откриват четири 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 in vitro 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.

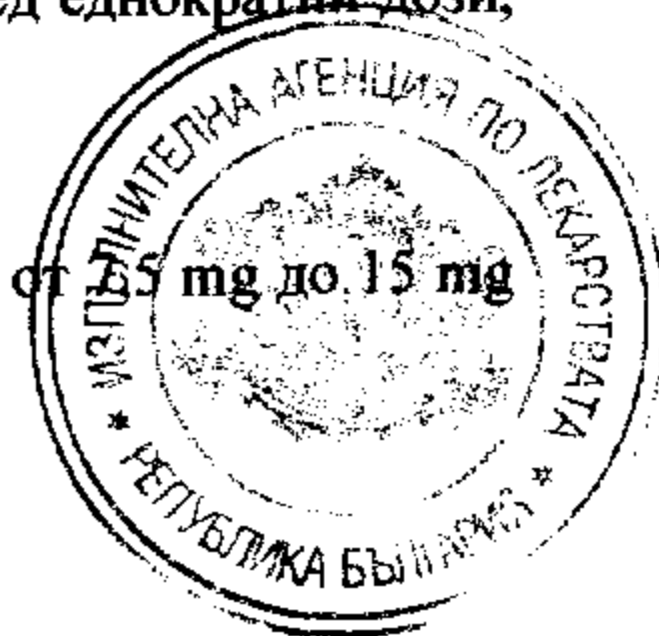
#### Елиминиране

Мелоксикам 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 непроменена във фекалиите и само следи от непроменено количество се екскретират в урината.

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

#### Линейност/Нелинейност

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



## Специални популации

### *Пациенти с чернодробна/бъбречна недостатъчност*

Фармакокинетиката на мелоксикам не се повлиява съществено нито от чернодробна, нито от лека до средно тежка бъбречна недостатъчност. Пациенти със средно тежко бъбречно увреждане са имали значително по-висок тотален лекарствен клирънс. Намалено свързване с белтъците се наблюдава при пациенти с терминална бъбречна увреда. При терминална бъбречна недостатъчност, повишаването на обема на разпределение може да доведе до по-висока концентрация на свободен мелоксикам (вж. точки 4.2 и 4.3).

### *Пациенти в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст от мъжки пол проявяват подобни фармакокинетични параметри, в сравнение с тези при млади индивиди. Пациентите в старческа възраст от женски пол са показали по-високи AUC-стойности и по-дълъг елиминационен полуживот в сравнение с тези при млади пациенти от двата пола. Средният плазмен клирънс при steady state при пациенти в напреднала възраст е малко по-нисък от този, който се съобщава при по-младите пациенти (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В предклинични изпитвания при повтарящи се високи дози, при два животински вида, е установено, че токсикологичният профил на мелоксикам е идентичен с този на другите НСПВС: гастроинтестинални язви и ерозии, бъбречна папиларна некроза.

Репродуктивни проучвания с перорални дози при плъхове показват намаляване на броя на овулациите и инхибирането на нидацията и ембриотоксични ефекти (повишена резорбция) при токсични за майката дозови нива от 1 mg/kg или по-високи. Изпитвания за токсичността върху възпроизводството на плъхове и зайци не показват тератогенност до перорални дози от 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци.

Изследваните дозови нива надвишават клиничната доза (7,5-15 mg) с коефициент от 10 до 5 пъти, изчислен за mg/kg от базовата доза (при човек с телесно тегло 75 kg). Фетотоксичният ефект в края на бременността, изразен при всички инхибитори на простагландиновия синтез е описан. Неклиничните изследвания показват, че мелоксикам може да бъде открит в кърмата на животни. Не са открити данни за мутагенен ефект *in vitro*, нито *in vivo*. Няма открит карциногенен риск при плъхове и мишки при дози, значително надвишаващи клиничните.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Меглумин  
Гликофуrol  
Полоксамер 188  
Натриев хлорид  
Глицин  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща спринцовка, тъй като няма информация за евентуални несъвместимости.



### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в картонената кутия, за да се предпазва от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява при температура под 30 °C .

### **6.5 Данни за опаковката**

Ампули 1,5 ml, безцветно стъкло тип I

Опаковка от 5 или 10 ампули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици. Само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Straße 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020142

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

Дата на първо разрешаване: 19.02.2002

Дата на последно подновяване: 25.07. 2007

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

