

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110043
Разрешение №	
BG/MA/MP	63278 / 09-08-2023
Одобрение №	/

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тросикам 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
Trosicam 15 mg orodispersible tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 15 mg мелоксикам (meloxicam)

Помощни вещества с известно действие:

E421: Манитол 252,6 mg

E420: Сорбитол 40 mg

E951: Аспартам 8 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, диспергиращи се в устата.

Кръгли светложълти, плоски таблетки (400 mg/ таблетка, диаметър 12 mm) с обозначение AX5 от едната страна, които могат да бъдат разделени на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Краткосрочно симптоматично лечение на обострен остеоартрит.

Дългосрочно симптоматично лечение на ревматоиден артрит или анкилозиращ спондилит.

Тросикам 15 mg е показан при възрастни и юноши на възраст от 16 до 18 години.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Възрастни и юноши над 16 години:

Перорално приложение

- обострен остеоартрит: 7,5 mg/ден (половин таблетка от 15 mg); ако е необходимо, при липса на подобрение, дозата може да бъде увеличена на 15 mg/ден.
- ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит: 15 mg/ден (една таблетка от 15 mg).

(вж. също „Специални популации”).



В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена на 7,5 mg/ден (половин таблетка от 15 mg).

Нежеланите реакции могат да бъдат минимизирани чрез прием на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, необходимо за контрол на симптомите (вж. точка 4.4). Нуждата на пациента от облекчаване на симптомите и ефекта от лечението следва да се преразглеждат периодично, особено при пациенти с остеоартрит.

**ДА НЕ СЕ ПРЕВИЩАВА ДНЕВНАТА ДОЗА ОТ 15 MG.**

#### Начин на приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата се поставят в устата върху езика, за да се разтворят бавно в продължение на пет минути (таблетката не трябва да се дъвче и не трябва да се поглъща неразтворена), преди да бъде погълната с 240 ml вода.

За навлажняване на устната лигавица при пациенти със суха уста може да се използва вода.

#### *Специални популации*

*Пациенти в напреднала възраст и пациенти с повишен риск от нежелани реакции (вж. точка 5.2):*

Препоръчителната доза за дългосрочно лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти в напреднала възраст е 7,5 mg (половин таблетка от 15 mg) на ден. Пациенти с повишен риск от нежелани реакции следва да започнат терапията със 7,5 mg на ден (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2):*

При пациенти на диализа с тежка бъбречна недостатъчност дозата не трябва да превишава 7,5 mg (половин таблетка от 15 mg) на ден.

Намаляване на дозата не е необходимо при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (т.е. пациенти с креатининов клирънс над 25 ml/min). (За пациенти с не-диализна тежка бъбречна недостатъчност вж. точка 4.3).

#### *Чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2):*

Намаляване на дозата не е необходимо при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция (за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност вж. точка 4.3).

#### *Деца и юноши:*

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата са противопоказани при деца и юноши на възраст под 16 години (вж. точка 4.3).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Този лекарствен продукт е противопоказан в следните случаи:



- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6 „Фертилитет, бременност и кърмене“);
- Деца и юноши на възраст под 16 години;
- Свръхчувствителност към лекарства с подобно действие, напр. НСПВС, аспирин.
- Мелоксикам не трябва да се дава на пациенти с признаци на астма, назални полипи, ангионевротичен едем или уртикария след приемане на аспирин или други НСПВС;
- Анамнеза на стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предишна терапия с НСПВС;
- Активна или минала рецидивираща пептична язва/ кръвоизлив (два или повече отчетливи епизода на доказана язва или кървене);
- Активно чревно възпаление (Болест на Крон, улцеративен колит);
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Не - диализна тежка бъбречна недостатъчност;
- Стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдово кървене или друг вид кървене;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Мелоксикам е противопоказан при лечение на следоперативна болка след байпас на коронарната артерия (CABG).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите реакции могат да бъдат минимизирани чрез прием на най-ниската ефективна доза за най-кратко време, необходимо за контрол на симптомите (вж. точка 4.2 и стомашно-чревните и сърдечно-съдови ефекти по долу).

Препоръчителната максимална дневна доза не трябва да се превишава в случай на недостатъчен терапевтичен ефект, нито в лечението да се включват допълнителни НСПВС, тъй като това може да повиши токсичността без доказана терапевтична полза. Едновременната употреба на Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа – 2, трябва да се избягва.

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата не е подходящ за облекчаване на остри болки. При липса на подобрение след няколко дни, клиничната полза от терапията следва да се преразгледа.

Ако бъде установена анамнеза на езофагит, гастрит и/или пептична язва, те трябва да бъдат напълно излекувани преди започване на лечение с мелоксикам. Необходимо е рутинно да се обръща внимание, поради вероятност от възникване на рецидив на подобни заболявания при пациенти, лекувани с мелоксикам, които имат подобна анамнеза.

Аспартам се хидролизира в стомашно-чревния тракт при перорално прием. Един от основните продукти на хидролизата е фенилаланин. Няма налични нито неклинични, нито клинични данни за оценка на употребата на аспартам при деца на възраст под 12 седмици.

Трябва да се има предвид допълнителният ефект на едновременно прилаганите продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и приема с храната на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други прилагани едновременно лекарствени продукти за перорално приложение.



### **Стомашно-чревни ефекти**

Съобщава се за стомашно-чревно кървене, образуване на язви или перфорация, която може да бъде фатална, при всички НСПВС по всяко време на терапията, с или без предупредителни симптоми или анамнеза за предишни сериозни стомашно-чревни нарушения.

Рискът от стомашно-чревно кървене, образуване на язви или перфорация е по-висок при по-високи дози НСПВС, при пациенти с язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациенти в напреднала възраст. Тези пациенти трябва да започват лечение с най-ниската възможна доза. За тях следва да се обмисли комбинирана терапия със защитни агенти (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), както и за пациенти, приемащи едновременно малки дози аспирин или други лекарства, които биха могли да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-долу и 4.5).

Пациенти с анамнеза на стомашно-чревна токсичност, особено в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (най-вече стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се предпазливост при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които биха могли да повишат риска от образуване на язви или кървене, напр. хепарин, даван като поддържаща терапия или на гериатрични пациенти, антикоагуланти като варфарин или други нестероидни противовъзпалителни средства, включително ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози ( $\geq 1$  g на еднократен прием или  $\geq 3$ g общо дневно количество) (вж. точка 4.5).

При поява на стомашно-чревно кървене или язви при пациенти, приемащи Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата, лечението трябва да се преустанови.

### **Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти**

Необходимо е адекватно наблюдение и съвети при пациенти с високо кръвно налягане и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като се съобщава за задържане на течности и едем при лечение с НСПВС.

Препоръчва се клинично проследяване на кръвното налягане на рискови пациенти в началото и особено по време на терапията с Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата.

Клиничните изследвания и епидемиологичните данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до леко повишен риск от артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или удар). Не съществуват достатъчно данни за изключване на този риск при употребата на мелоксикам.

Пациенти с неконтролирано високо кръвно налягане, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдово заболяване следва да бъдат лекувани с Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата само след внимателна оценка. Подобна оценка е необходима преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване (напр. високо кръвно налягане, хиперлипидемия, диабет, пушене).



### **Кожни реакции**

Съобщава се за много редки случаи на сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включително ексфолиращ дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некроза, свързани с употребата на НСПВС (виж 4.8). Рискът от поява на тези реакции е най-висок в началните стадии на лечение; в мнозинството от случаите, реакцията възниква през първия месец от терапията. Приемът на Тросикам следва да се преустанови при първа поява на кожен обрив, лезии по лигавиците или друг признак на свръхчувствителност.

### **Параметри на чернодробната и бъбречната функция**

Както при повечето НСПВС, има случаи на кратковременно повишени нива на серумната трансaminaза, серумния билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и повишени стойности на серумния креатинин и карбамидния азот в кръвта, и други лабораторни нарушения. В мнозинството от тези случаи се касае за преходни и леки нарушения. Ако някоя такава патология се окаже значима или персистира, приемът на Тросикам следва да се прекрати и да се направят съответните изследвания.

### **Функционална бъбречна недостатъчност**

Поради инхибиране на съдоразширяващия ефект на бъбречните простагландини, НСПВС може да причинят функционална бъбречна недостатъчност чрез намаляване на филтрирането на гломерулите. Тази нежелана реакция зависи от дозата. В началото на терапията или след увеличаване на дозата се препоръчва внимателен контрол на диурезата и бъбречната функция при пациенти със следните рискови фактори:

- напреднала възраст
- съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин -II, сартани, диуретици (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)
- хиповолемия (независимо от причината)
- конгестивна сърдечна недостатъчност
- бъбречна недостатъчност
- нефротичен синдром
- лупусна нефропатия
- тежка чернодробна дисфункция (серумен албумин <25 g/l или индекс на Child-Pugh 10)

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

Дозата на Тросикам за пациенти с бъбречна недостатъчност в краен стадий на хемодиализа не трябва да превишава 7,5 mg (половин таблетка от 15 mg). Намаляване на дозата не е необходимо при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (т.е. пациенти с креатининов клирънс над 25 ml/min).

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

НСПВС може да причинят задържане на натрий, калий и вода и възпрепятстване на натриуретичните ефекти на диуретиците. Освен това може да се намали ефекта на антихипертензивните лекарства (вж. точка 4.5). В резултат на това при податливи пациенти може да бъдат предизвикани или обострени едем, сърдечна недостатъчност или хипертония. Ето защо е необходимо клинично наблюдение на рисковите пациенти (вж. точки 4.2 и 4.3).



### **Хиперкалиемия**

Хиперкалиемията се благоприятства от диабет или съпътстваща терапия, която увеличава калиемията (вж. точка 4.5). В такива случаи е необходимо редовно проследяване на стойностите на калия.

Нежеланите реакции често се понасят по-трудно от възрастни, крехки или податливи индивиди, които се нуждаят от внимателен контрол. Както при другите НСПВС, особено внимание е необходимо при хората в напреднала възраст, при които често са влошени бъбречната, чернодробната и сърдечната функции. При възрастните хора нежеланите реакции към НСПВС се наблюдават по-често, особено стомашно-чревно кървене и перфорации, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.2).

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата, както и всяко друго НСПВС, може да маскира симптомите на скрито инфекциозно заболяване.

Употребата на Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата, както и на всички други лекарства, инхибиращи синтеза на цикооксигеназа/ простагландин, може да повлияе на фертилността и не се препоръчва за жени, които се опитват да заченат. Приемът на Тросикам би следвало да се преустанови при жени с трудности при забременяването или подложени на изследвания за фертилност.

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата съдържа източник на фенилаланин: аспартам (E951) и е вреден за хора с фенилкетонурия.

Тросикам таблетки, диспергиращи се в устата съдържа сорбитол (E420): пациенти с рядка наследствена непоносимост към фруктозата не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Изследванията на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Мелоксикам се метаболизира в черния дроб, главно чрез CYP 2C9 и CYP 3A4. Вероятност за фармакокинетични взаимодействия между мелоксикам и лекарства инхибиращи или метаболизирани от CYP 2C9 и CYP 3A4 трябва да се има предвид.

### Фармакодинамични взаимодействия:

*Други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина  $\geq 3$  g/ден:*

Не се препоръчва комбинация (вж. точка 4.4) с други нестероидни противовъзпалителни средства, включително ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози ( $\geq 1$  g на еднократен прием или  $\geq 3$  g общо дневно количество).

*Кортикостероиди (напр. глюкокортикоиди):*

Едновременната употреба на кортикостероиди изисква внимание, поради повишения риск от кървене или образуване на стомашно-чревни язви.



*Антикоагуланти или хепарин, прилагани при хора в напреднала възраст или като поддържащо лечение:*

Съществено повишен риск от кървене, поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на гастродуоденалната лигавица. НСПВС може да усилят действието на антикоагуланти, като варфарин (вж. точка 4.4). Не се препоръчва едновременната употреба на НСПВС и антикоагуланти или хепарин, прилагани при хора в напреднала възраст или като поддържащо лечение (вж. точка 4.4).

В останалите случаи на употреба на хепарин се изисква повишено внимание, поради увеличения риск от кървене.

Ако тази комбинация е невъзможно да бъде избегната, необходимо е внимателно проследяване на INR (протромбиново време).

*Тромболитици и антитромботични лекарства:*

Повишен риск от кървене поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на гастродуоденалната лигавица.

*Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI):*

Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4).

*Диуретици, ACE – инхибитори и антагонисти на ангиотензин -II:*

НСПВС могат да намалят действието на диуретиците и други антихипертензивни лекарства. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. обезводнени пациенти или пациенти в напреднала възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременният прием на ACE инхибитор или антагонисти на ангиотензин-II и лекарства, инхибиращи циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително вероятност от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Ето защо тази комбинация трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат хидратирани редовно и бъбречната им функция да бъде проследявана при започване на комбинираната терапия и периодично след това (вж. също точка 4.4).

*Други антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери):*

По отношение на последните, съществува вероятност от намаление на антихипертензивното действие на бета-блокерите (поради инхибиране на простагландините със съдоразширяващ ефект).

*Инхибитори на калцинеурин (напр. циклоспорин, такролимус):*

НСПВС може да засилят нефротоксичността на инхибиторите на калцинеурин чрез механизми, опосредствани от бъбречните простагландини. По време на комбинирано лечение е необходимо измерване на бъбречната функция. Тя трябва да бъде внимателно проследявана, особено при пациенти в напреднала възраст.



*Вътрематочни спирали:*

Съобщава се за намаляване на ефикасността на вътрематочните спирали поради действието на НСПВС.

Съобщенията за намаляване на ефикасността на вътрематочните спирали, поради действието на НСПВС, се нуждаят от допълнително потвърждение.

Фармакокинетични взаимодействия (ефект на мелоксикам върху фармакокинетиката на други лекарства)

*Литий:*

Има сведения, че НСПВС повишават нивата на литий в кръвта (чрез намаляване на екскрецията на лития чрез бъбреците), които могат да достигнат токсични стойности. Едновременната употреба на литий и НСПВС не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е необходима, плазмените концентрации на литий трябва внимателно да се следят при започване, промяна и преустановяване на терапията с мелоксикам.

*Метотрексат:*

НСПВС могат да намалят тубуларната секреция на метотрексат и така да повишат плазмените концентрации на метотрексат. Поради тази причина за пациенти, приемащи високи дози метотрексат (над 15 mg/седмично), едновременната употреба на НСПВС не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Рискът от взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва да се има предвид и при пациенти, приемащи ниски дози метотрексат, особено пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако комбинираната терапия е наложителна, необходимо е проследяване на броя на кръвните телца и бъбречната функция. Изисква се внимание при приложение на НСПВС и метотрексат в рамките на 3 дни, в който случай плазменото ниво на метотрексат може да се повиши и да доведе до увеличена токсичност.

Макар че фармакокинетиката на метотрексат (15 mg/седмично) не се повлиява съществено от едновременното лечение с мелоксикам, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се увеличи вследствие на терапия с НСПВС (вж. по-горе) (вж. точка 4.8).

*Холестирамин:*

Холестирамин ускорява изхвърлянето на мелоксикам чрез прекъсване на enteroхепатичната циркулация, така че клирънсът на мелоксикам се повишава с 50%, а времето на полуживот намалява до 13+3 часа. Това взаимодействие има клинично значение.

Не са установени клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия по отношение на едновременния прием на антиациди, циметидин и дигоксин.





## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Потискането на синтеза на простагландини може да повлияе неблагоприятно бременността и/или развитието на ембриона/плода. Данни от епидемиологичните изследвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и gastroschisis (гастрошиста, коремна херния) при прием на инхибитори на простагландиновия синтез в началото на бременността. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации се повишава от по-малко от 1 % до приблизително 1,5 %. Счита се, че рискът се повишава с дозата и продължителността на лечението. При животни е доказано, че прилагането на инхибитор на синтеза на простагландини води до пре- и пост- имплантационна загуба и смъртност на ембриона-плода.

Освен това повишена честота на различните малформации, включително сърдечно-съдови, е наблюдавана при животни, получавали инхибитори на простагландиновия синтез през периода на органогенезата.

**От 20-та седмица на бременността нататък, употребата на Тросикам може да причини олигохидрамнион в резултат от бъбречна дисфункция на плода. Това може да възникне непосредствено след започване на лечението и обикновено е обратимо след прекратяването му. В допълнение, има съобщения за стесняване на ductus arteriosus след лечение през втория триместър, което отминава след прекратяване на лечението.** По време на първия и втория триместър на бременността, Тросикам не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако Тросикам се използва от жена, която се опитва да зачене или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението да е възможно най-кратка. **Трябва да се обмисли антенатално наблюдение за олигохидрамнион и стесняване на ductus arteriosus след прием на Тросикам таблетки в продължение на няколко дни след 20-та гестационна седмица. Тросикам трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на ductus arteriosus.**

През третото тримесечие на бременността, всички инхибитори на синтеза на простагландин могат да изложат

- плодът на риск от:
  - сърдечно- белодробна токсичност (с преждевременно **стесняване**/затваряне на Боталовия канал и белодробна хипертензия);
  - бъбречна дисфункция (**вж. по-горе**)
- майката и новороденото, в края на бременността, на риск от:
  - възможно повишаване на склонността към кръвоизливи и анти-тромбоцитен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
  - потискане на маточните контракции, което води до забавяне или удължаване на родилния процес.

Ето защо Тросикам е противопоказан по време на третото тримесечие на бременността. (вижте секции 4.3 и 5.3).

### Кърмене

Макар да липсват специфични данни за мелоксикам, известно е че ~~НСНВ~~ преминават в кърмата. Не се препоръчва да се приема от кърмачки.



#### 4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Тросикам 15 mg не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани специални изследвания на способността за шофиране и работа с машини. Но, въз основа на фармакодинамичния профил и известните нежелани реакции на продукта, може да се счита, че влиянието на мелоксикам върху тези способности липсва или е незначително. В случай на нарушено зрение или сънливост, световъртеж или други нарушения на централната нервна система, е препоръчително пациентите да се въздържат от шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *а) Общо описание*

Клиничните изследвания и епидемиологичните данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и дългосрочно лечение) може да доведе до леко повишен риск от артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или удар) (вж. точка 4.4).

Съобщава се за едем, високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност, свързани с терапията с НСПВС.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са стомашно-чревни. Може да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4). Съобщава се за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремни болки, мелена, хематемеза, язвен стоматит, обостряне на колита и болест на Крон (вж. точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочена по-долу, се базира на съобщаваните нежелани реакции в 27 клинични проучвания, с продължителност на лечението от поне 14 дена. Информацията се базира на клинични изследвания върху 15197 пациенти, лекувани с дневни перорални дози от 7,5 или 15 mg мелоксикам на таблетки или капсули, приемани в продължение на до 1 година.

Включени са и нежеланите лекарствени реакции от докладите, получени във връзка с употребата на продавания на пазара продукт.

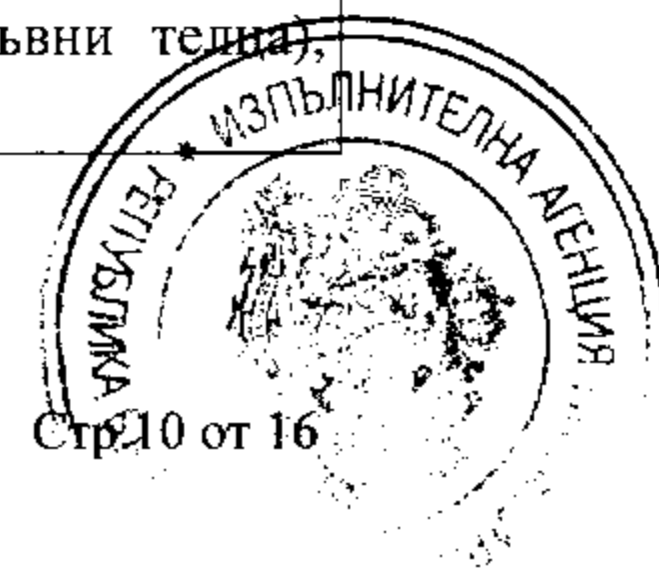
Нежеланите реакции са класифицирани по честота, както следва:

Много чести ( $> 1/10$ ); чести ( $> 1/100, < 1/10$ ); нечести ( $> 1/1000, < 1/100$ ); редки ( $> 1/10000, < 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ )

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:	Анемия
Редки:	Ненормален брой на кръвните телца (включително диференциално броене на белите кръвни телца), левкопения, тромбоцитопения.



Съобщава се за много редки случаи на агранулоцитоза (вж. буква „в”).

Нарушения на имунната система

Нечести:	Свръхчувствителност, алергични реакции, с изключение на анафилактични или анафилактоидни реакции
С неизвестна честота:	Анафилактична реакция, анафилактоидна реакция

Психични нарушения

Редки:	Промяна в настроението, кошмари
С неизвестна честота:	Състояние на объркване, обърканост

Нарушения на нервната система

Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, сънливост

Нарушения на очите

Редки:	Замъглено зрение, конюнктивит
--------	-------------------------------

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести:	Световъртеж
Редки:	Бучене в ушите

Сърдечни нарушения

Редки:	Сърцебиене
--------	------------

Съобщава се за сърдечна недостатъчност, свързана с терапията с НСПВС.

Съдови нарушения

Нечести:	Повишено кръвно налягане (виж точка 4.4), зачервяване
----------	---

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки:	Астма при лица, алергични към аспирин или други НСПВС
--------	---

Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	Диспепсия, гадене, повръщане, коремни болки, запек, метеоризъм, диария
Нечести:	Скрит или макроскопичен стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, гастрит, оригване
Редки:	Колит, гастро-дуоденална язва, езофагит

Много редки:	Стомашно-чревна перфорация
Неизвестни:	Панкреатит

Стомашно-чревният кръвоизлив, язва или перфорация понякога могат да бъдат тежки и потенциално фатални, особено при хора в напреднала възраст (виж точка 4.4).

#### Хепатобилиарни нарушения

Нечести:	Нарушения на чернодробната функция (напр. повишаване на трансаминазите или билирубина)
Много редки:	Хепатит

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести:	Ангиедем, сърбеж, обрив
Редки:	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, уртикария
Много редки:	Булозен дерматит, мултиформена еритема
С неизвестна честота:	Реакция на фоточувствителност

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	Задържане на натрий и вода; хиперкалиемия (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 4.5), нарушена бъбречна функция (повишен серумен креатинин и/или серумна урея)
Много редки:	Остра бъбречна недостатъчност, особено при рискови пациенти (вж. точка 4.4)

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

Нечести:	Едем, включително едем на долните крайници
----------	--

#### ***в) Информация, характеризираща индивидуалните сериозни и/или чести нежелани реакции***

Съобщава се за много редки случаи на агранулоцитоза при пациенти, лекувани с тросикам и други потенциално миелотоксични лекарства (вж. точка 4.5).

#### ***г) Нежелани реакции, които все още не са наблюдавани във връзка с продукта, но общоприети като свързани с други съединения от същия клас***

Органично бъбречно увреждане, вероятно водещо до остра бъбречна недостатъчност: съобщава се за много редки случаи на интерстициален нефрит, остра тубуларна 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, София 1303, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Симптомите след остро предозиране с НСПВС обикновено са ограничени до летаргия, замаяност, гадене, повръщане и епигастрални болки, които са обратими с подходяща терапия. Може да се появи стомашно-чревно кървене. Острото отравяне може да доведе до хипертония, остра бъбречна недостатъчност, чернодробна дисфункция, подтискане на респираторната дейност, кома, конвулсии, сърдечносъдов колапс и сърдечен арест. Съобщава се за анафилактични реакции при терапевтични дози на НСПВС, които могат да възникнат и при предозиране.

След предозиране на НСПВС пациентите трябва да се лекуват симптоматично и поддържащо. В клинично изследване е демонстрирано ускорено изхвърляне на мелоксикам с помощта на 4 g холестирамин, приеман перорално, три пъти дневно.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни средства, оксиками, АТС код: M01 AC06

##### Механизъм на действие

Мелоксикам е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) от групата на оксикам, с противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства.

Противовъзпалителното действие на мелоксикам е доказано при класически модели на възпаление. Както при другите НСПВС, точният механизъм на неговото действие не е известен. Съществува, обаче, един общ начин на действие за всички НСПВС (включително мелоксикам): инхибиране на биосинтеза на простагландини, доказани медиатори на възпалението.

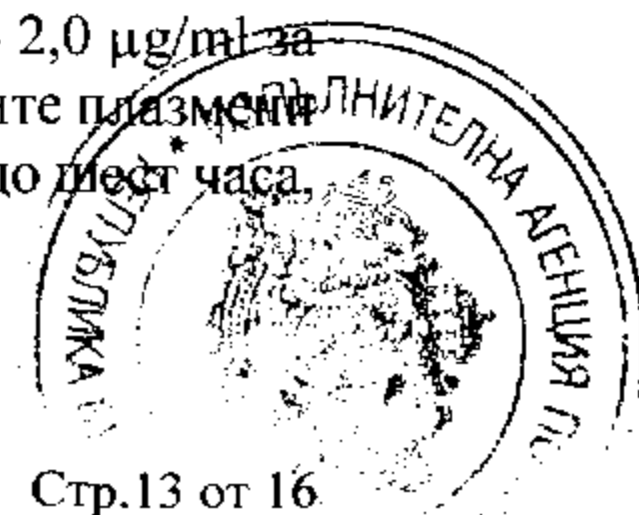
#### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### Абсорбция

Мелоксикам се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт, което се вижда от високата абсолютна бионаличност от 89 % след перорален прием (капсула). Таблетките, пероралните суспензии и капсулите са биоеквивалентни.

След прием на еднократна доза мелоксикам, средните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа за суспензията и 5-6 часа за твърдите перорални форми (капсули и таблетки).

При многократни дози, стабилни състояния се достигат след 3 до 5 дни. Еднократните дневни дози водят до плазмени концентрации на лекарството със сравнително малки флукуации пик-дъно в диапазона 0,4 - 1,0 µg/ml за дози от 7,5 mg и 0,8 - 2,0 µg/ml за дози от 15 mg (респективно  $C_{min}$  и  $C_{max}$  в стабилно състояние). Максималните плазмени концентрации на мелоксикам в стабилно състояние се достигат след пет до шест часа.



респективно за таблетката, капсулата и пероралната суспензия. Степента на абсорбция на мелоксикам след перорален прием не се променя при едновременен прием на храна.

#### Разпределение

Мелоксикам е свързан в голяма степен с плазмените протеини, основно албумин (99%). Мелоксикам прониква в синовиалната течност и достига концентрации приблизително наполовина на плазмените.

Обемът на разпределение е малък, средно 11 l. Индивидуалните разлики са от порядъка на 30-40 %.

#### Биотрансформация

Мелоксикам претърпява съществена чернодробна биотрансформация. В урината са идентифицирани четири различни метаболита на мелоксикам, всички те фармакодинамично неактивни. Основният метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60 % от дозата), се образува чрез окисляване на един междинен метаболит, 5'-хидроксиметилмелоксикам, който се изхвърля в по-малка степен (9 % от дозата). Изследванията *in vitro* показват важната роля на CYP 2C9 в този метаболитен процес, с незначителен принос на изоензима CYP 3A4. Другите два метаболита, съответстващи респективно на 16 % и 4 % от приетата доза, вероятно се дължат на активността на пероксидазата на пациента.

#### Елиминиране

Мелоксикам се изхвърля предимно под формата на метаболити и се открива в равни количества в урината и изпражненията. Под 5 % от дневната доза се отделя непроменена с изпражненията, докато в урината се откриват само следи от основното съединение.

Средното време на полуживот е около 20 часа. Общият плазмен клирънс е средно 8 ml/min.

#### Линейност/ Нелинейност

Мелоксикам показва линейна фармакокинетика в терапевтичния диапазон на дозиране от 7,5 mg и 15 mg след перорално или мускулно приложение.

#### Специални популации

##### *Чернодробна/бъбречна недостатъчност:*

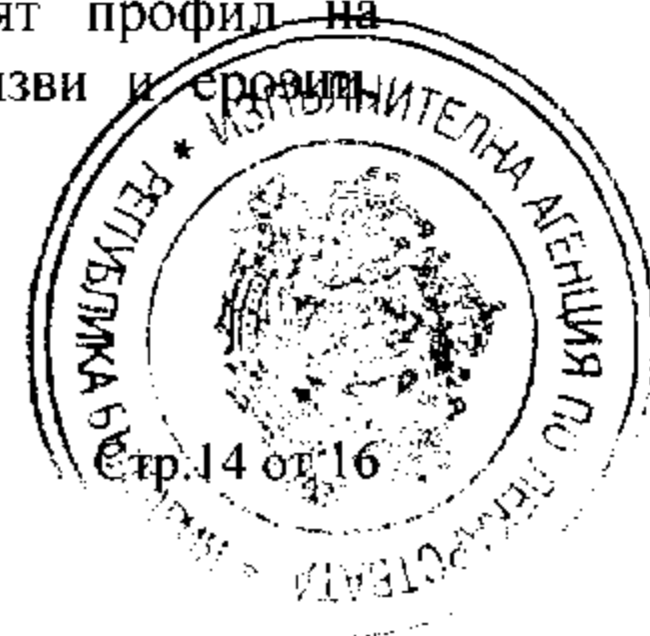
Нито чернодробната, нито леката или умерена бъбречна недостатъчност имат съществен ефект върху фармакокинетиката на мелоксикам. При терминална бъбречна недостатъчност увеличението в обема на разпределение може да доведе до по-високи концентрации на свободен мелоксикам и дневната доза от 7,5 mg не трябва да се превишава (вж. точка 4.2).

##### *Пациенти в напреднала възраст:*

Средният плазмен клирънс в стабилно състояние при лица в напреднала възраст е малко по-нисък в сравнение с този при по-млади пациенти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В предклинични изследвания е установено, че токсикологичният профил на мелоксикам е идентичен на този на НСПВС: стомашно-чревни язви и ерозии.



бъбречна папиларна некроза при високи дози, по време на хроничен прием, при два животински вида.

Репродуктивни изследвания с перорален прием при плъхове показват нарушена овулация, нарушения при имплантиране и ембриотоксични ефекти (повишена резорбция) при матеротоксични дози равни и по-високи от 1 mg/kg. Изследванията на токсичността върху репродукцията при плъхове и зайци не показват тератогенност при перорални дози до 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци.

Посочените дозировки превишават клиничната доза (7,5-15 mg) 5 пъти при коефициент 10 на база mg/kg доза (човек с тегло 75 kg). Описани са фетотоксичните ефекти в края на бременността, споделени от всички инхибитори на простагландиновия синтез.

Не са установени мутагенни ефекти, нито *in vitro*, нито *in vivo*.

Не е установен канцерогенен риск при плъхове и мишки при дози, далеч по-високи от клинично използваните.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Манитол (E421)

Предварително гранулиран манитол (E421)

Сорбитол (E420)

Кросповидон (E1202)

Лимонената киселина, безводна (E330)

Аспартам (E951)

Талк (E553)

Магнезиев стеарат (E572)

Повидон К30 (E1201)

Натриев лаурилсулфат

Аромат на кисело мляко (природно идентични ароматизиращи вещества, ароматизиращи препарати, естествени аромати, царевичен малтодекстрин, глицерол триацетат EP)

Аромат на горски плодове (природно идентични ароматизиращи вещества, ароматизиращи препарати, естествени аромати, царевичен малтодекстрин, глицерол триацетат EP, модифицирано нишесте)

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**



Таблетките Тросикам 15 mg са кръгли светложълти, плоски, с делителна черта (400 mg/таблетка, диаметър 12 mm) с обозначение AX5 от едната страна, които могат да бъдат разделени на две равни части.

Кутии, съдържащи 2 Alu/PA-Alu-PVC блистера, с по 10 таблетки всеки.

Кутии, съдържащи 3 Alu/PA-Alu-PVC блистера, с по 10 таблетки всеки.

Кутии с една полиетиленова бутилка с полипропиленова капачка на винт със сушител, защитена от деца, съдържаща 30 таблетки.

Кутии с една полиетиленова бутилка с полипропиленова капачка на винт със сушител, защитена от деца и защитена от отваряне, съдържаща 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

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

ALPEX PHARMA (IRL) LIMITED  
Stradbrook House, Stradbrook Road,  
Blackrock, Co. Dublin  
A94X9A2, Ирландия

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

20110043

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

Дата на първо разрешаване: 18 януари 2011 г.

Дата на последно подновяване: 05 април 2019 г.

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

