

Склад

діюча речовина: meloxicam;

1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг;

допоміжні речовини: натрію цитрат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон; магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою з одного боку, світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група

Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ М01А С06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Мелоксикам – нестероїдний протизапальний лікарський засіб, що чинить знеболювальну, жарознижувальну і аналгетичну дію. Мелоксикам виявив високу протизапальну активність на стандартних моделях запалення. Як і для інших НПЗП, його точний механізм дії залишається невідомим. Однак є загальний механізм розвитку для всіх НПЗП (включаючи мелоксикам): пригнічення біосинтезу простагландинів, які є медіаторами запалення.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Мелоксикам добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, при пероральному застосуванні (капсули) абсолютна біодоступність препарату становить 90 %. Таблетки, суспензія для перорального застосування та капсули показали біоеквівалентність. Після разового застосування мелоксикаму максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5-6 годин для твердих пероральних форм (капсули і таблетки). При багаторазовому дозуванні

стабільні концентрації досягаються на 3-5 добу. Дозування 1 раз на добу призводить до середньої концентрації у плазмі крові з відносно малими коливаннями піків: у межах 0,4-1,0 мкг/мл для 7,5 мг та 0,8-2,0 мкг/мл для 15 мг відповідно ($C_{\min}$ і $C_{\max}$ у стабільному стані відповідно).

Середні пікові концентрації мелоксикаму в плазмі в рівноважному стані досягаються через 5-6 годин відповідно при його застосуванні в лікарській формі таблеток, капсул і суспензії для перорального застосування.

Під час безперервного лікування протягом періодів більше одного року концентрації в плазмі крові є порівнянними з тими, що спостерігалися в рівноважному стані на початку лікування. Абсорбція перорального мелоксикаму не змінюється при прийомі з їжею або одночасно з мінеральними антацидами.

Розподіл.

Приблизно 99 % препарату зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном. Мелоксикам проникає у синовіальну рідину, де його концентрація приблизно наполовину нижча, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування, і показує індивідуальні відхилення в межах 7-20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л з коефіцієнтом відхилення у межах від 11 % до 32 %.

Метаболізм.

Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці.

У сечі було ідентифіковано чотири різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними. Основний метаболіт 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози) формується шляхом окислення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як ізофермент CYP 3A4 сприяє цьому меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Елімінація (виведення).

Екскреція мелоксикаму відбувається загалом у формі метаболітів у рівних частинах з сечею та калом. Менше 5 % добової дози виводиться у незміненому вигляді з калом, невелика кількість – із сечею. Період напіввиведення змінюється від 13 до 25 годин після перорального, внутрішньом'язового та внутрішньовенного застосування. Плазмовий кліренс становить близько 7-12

мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

Лінійність дози. Мелоксикам проявляє лінійну фармакокінетику у межах терапевтичної дози від 7,5 мг до 15 мг після перорального та внутрішньом'язового застосування.

Особливі групи хворих.

Пацієнти з печінковою/нирковою недостатністю. Печінкова та ниркова недостатність, від легкого до помірного ступеня, суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. Пацієнти з помірним ступенем ниркової недостатності мали значно вищий загальний кліренс. Знижене зв'язування з білками плазми крові спостерігалось у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. При термінальній нирковій недостатності збільшення об'єму розподілу може призвести до збільшення концентрації вільного мелоксикаму (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієнтів літнього віку жіночої статі значення AUC вищі і період напіввиведення довший порівняно з такими у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Показання

Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу.

Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Протипоказання

- Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота. Мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗЗ;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗЗ, в анамнезі;
- активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі);

- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові;
- тяжка серцева недостатність;
- протипоказано для лікування періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні (АКШ).
- III триместр вагітності;
- вік пацієнта до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Ризики, пов'язані з гіперкаліємією

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати, (низькомолекулярні або нефракціоновані) гепарини, циклоспорин, такролімус і триметоприм.

Початок гіперкаліємії може залежати від того, чи є пов'язані з нею чинники. Ризик появи гіперкаліємії зростає у разі, якщо вищезгадані лікарські засоби застосовуються супутньо з мелоксикамом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші нестероїдні протизапальні засоби та ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/дозу. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту у протизапальних дозах (≥ 500 мг за 1 прийом або ≥ 3 г загальної добової дози).

Кортикостероїди (наприклад глюкокортикоїди). Одночасне застосування з кортикостероїдами потребує обережності через підвищений ризик кровотечі або появи виразок у травному тракті.

Антикоагулянти або гепарин, що застосовується у геріатричній практиці або в терапевтичних дозах. Значно підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин. Не рекомендується одночасне застосування НПЗЗ та антикоагулянтів або гепарину в геріатричній практиці або в терапевтичних дозах.

В інших випадках (наприклад при профілактичних дозах) застосування гепарину потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч. Необхідний ретельний

контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення), якщо доведена неможливість уникнення такої комбінації.

Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби. Підвищений ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II. НПЗЗ можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (таких як пацієнти з дегідратацією або пацієнти літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензину II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати ниркову функцію після початку сумісної терапії та періодично надалі.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад β -адреноблокатори). Як і для нижчезазначених лікарських засобів, можливе зниження антигіпертензивного ефекту β -блокаторів (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

Інгібітори кальциневрину (наприклад циклоспорин, такролімус).

Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може посилюватися НПЗЗ внаслідок медіації ефектів ниркових простагландинів. Під час лікування слід контролювати ниркову функцію. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

Внутрішньоматкові засоби контрацепції. Повідомлялося про зниження ефективності внутрішньоматкових засобів контрацепції при застосуванні НПЗЗ, але це потребує подальшого підтвердження.

Деферасірокс.

Супутнє застосування мелоксикаму і деферасіроксу може підвищити ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Слід виявляти обережність при комбінуванні цих лікарських засобів.

Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Літій. Є дані щодо НПЗЗ, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію) до токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗЗ не рекомендовано. Якщо комбінована терапія необхідна, слід ретельно контролювати вміст літію у плазмі крові на початку лікування, при підборі дози та при припиненні лікування мелоксикамом.

Метотрексат. НПЗЗ можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі крові. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗЗ пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг на тиждень). Ризик взаємодії НПЗЗ і метотрексату слід враховувати також пацієнтам, які отримують низьку дозу метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У разі якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функцію нирок. Слід дотримуватися обережності, якщо прийом НПЗЗ і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазмовий рівень метотрексату може підвищитися та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг на тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗЗ (див. інформацію, наведену вище).

Пеметрексед. При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом у пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв), прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення, і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, пацієнти повинні ретельно контролюватися, особливо щодо появи мієлосупресії та побічних реакцій з боку травного тракту. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв), дози 15 мг мелоксикаму можуть знизити елімінацію пеметрекседу, а, отже, збільшити частоту виникнення побічних реакцій пов'язаних з пеметрекседом. Таким чином, слід виявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл / хв).

Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику мелоксикаму.

Холестирамін. Холестирамін прискорює виведення мелоксикаму внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 %, а період напіввиведення знижується до 13 ± 3 годин. Ця взаємодія є клінічно значущою.

Фармакокінетична взаємодія: вплив комбінації мелоксикаму та інших лікарських засобів на фармакокінетику.

Пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглінід)

Мелоксикам майже повністю виводиться за рахунок метаболізму в печінці, який приблизно на дві третини опосередкований ферментами цитохрому (CYP) P450 (основний шлях CYP 2C9 та допоміжний шлях CYP 3A4) і на одну третину – іншими шляхами, наприклад, шляхом пероксидазного окислення. Слід брати до уваги можливість фармакокінетичних взаємодій при одночасному введенні мелоксикаму і лікарських засобів, які явно пригнічують або метаболізуються CYP 2C9 та/або CYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої CYP 2C9, можна очікувати в комбінації з такими лікарськими засобами, як пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглінід); ця взаємодія може призвести до підвищення рівня цих засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглінід, слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

Не виявлено клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії при одночасному прийомі з антацидами, циметидином та дигоксином.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості щодо застосування

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію щодо шлунково-кишкових і серцево-судинних ризиків» нижче).

Рекомендовану максимальну добову дозу не можна перевищувати у разі недостатнього терапевтичного ефекту, також не слід застосовувати додатково НПЗЗ, тому що це може підвищити токсичність, тоді як терапевтичні переваги не доведені. Слід уникати одночасного застосування мелоксикаму з НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не застосовують для полегшення гострого болю.

У разі відсутності покращання після декількох днів застосування препарату клінічні переваги лікування слід повторно оцінити.

Слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Слід бути уважними щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

Шлунково-кишкові порушення.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, потенційно летальні шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування при наявності або без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації вищий при підвищенні дози НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, та у пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам слід починати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики, слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи) (див. інформацію нижче, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнти літнього віку, повинні повідомляти про всі незвичні абдомінальні симптоми (особливо шлунково-кишкові кровотечі), головним чином на початкових етапах лікування.

Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарин як радикальну терапію або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин, або інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах ≥ 500 мг за 1 прийом або ≥ 3 г загальної добової дози, застосування мелоксикаму не рекомендується.

При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які застосовують мелоксикам, слід відмінити лікування.

НПЗЗ слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися.

Порушення з боку печінки.

До 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗЗ (включаючи МЕЛСІ), можуть мати підвищені значення одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітні підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у 3 та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час досліджень з НПЗЗ. Додатково повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них – з летальним наслідком.

Якщо є підозра на печінкову дисфункцію або у пацієнта спостерігається відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити стан пацієнта щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії препаратом. Якщо симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинофілія, висипання), то застосування препарату МЕЛСІ слід припинити.

Серцево-судинні порушення.

Рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі, оскільки при терапії НПЗЗ спостерігалися затримка рідини та набряк.

Пацієнтам із факторами ризику рекомендується спостереження за артеріальним тиском на початку терапії, особливо на початку курсу лікування мелоксикамом.

За наявними даними застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) дещо підвищує ризик судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику при застосуванні мелоксикаму.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферичним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після ретельного аналізу. Подібний аналіз необхідний до початку довготривалого лікування пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

НПЗЗ збільшують ризик серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть мати летальний наслідок. Збільшення ризику пов'язано з тривалістю застосування. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань мають

підвищений ризик.

Порушення з боку шкіри.

При застосуванні НПЗЗ у поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми тяжких уражень і уважно стежити за реакціями шкіри. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування. Якщо у пацієнта присутні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірний висип, що прогресує часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), необхідно припинити застосування мелоксикаму. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких препаратів, що можуть спричинити тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. З цим пов'язаний кращий прогноз при тяжких ураженнях шкіри. Якщо у пацієнта виявили синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз під час лікування мелоксикамом, застосування препарату не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму. Мелоксикам не слід повторно призначати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип пов'язаний із застосуванням мелоксикаму. (див. розділ «Побічні реакції»).

Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

Анафілактичні реакції.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на МЕЛСІ. Препарат не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптоматичний комплекс виникає у пацієнтів з бронхіальною астмою, у яких спостерігалися риніти з назальними поліпами чи без таких або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

Параметри печінки та функція нирок.

Як і при лікуванні більшістю НПЗЗ, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня білірубину в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, інші відхилення. У більшості випадків ці відхилення були

незначні і мали тимчасовий характер. При значних або стійких відхиленнях застосування мелоксикаму слід припинити та провести контрольні тести.

Функціональна ниркова недостатність.

НПЗЗ шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект є дозозалежним. На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельний нагляд щодо діурезу та ниркової функції у пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;
- супутнє застосування з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, сартанами, діуретиками;
- гіповолемія (будь-якого генезу);
- застійна серцева недостатність;
- ниркова недостатність;
- нефротичний синдром;
- люпус-нефропатія;
- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін < 25 г/л або ≥ 10 за класифікацією Чайлда-П'ю).

У поодиноких випадках НПЗЗ можуть призводити до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або нефротичних синдромів.

Доза мелоксикаму для пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну більше 25 мл/хв).

Затримка натрію, калію та води.

НПЗЗ можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків. Крім того, може спостерігатися зниження антигіпертензивного ефекту гіпотензивних лікарських засобів. Як результат у чутливих пацієнтів можуть загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу.

Гіперкаліємія.

Гіперкаліємії може сприяти цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію. У таких випадках потрібно

регулярно проводити контроль рівнів калію.

Комбінація з пеметрекседом

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю, які отримують пеметрексед, лікування мелоксикамом потрібно призупинити принаймні на 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення, і щонайменше на 2 дні після введення.

Інші застереження та заходи безпеки.

Побічні реакції часто гірше переносять пацієнти літнього віку, слабкі або ослаблені хворі, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗЗ, потрібно бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій на НПЗЗ, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними.

Мелоксикам, як і будь-який інший НПЗЗ, може маскувати симптоми інфекційних захворювань.

Застосування мелоксикаму може негативно впливати на репродуктивну функцію і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення прийому мелоксикаму.

До складу препарату входить лактоза, тому цей препарат не рекомендується приймати пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози чи галактози.

Маскування запалення та гарячки.

Фармакологічна дія препарату щодо зменшення гарячки та запалення може ускладнити діагностику при підозрюваному неінфекційному больовому стані.

Лікування кортикостероїдами.

МЕЛСІ не може бути імовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

Гематологічні ефекти.

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗЗ, включаючи МЕЛСІ. Це може бути пов'язано з затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження чи макроскопічною або неповністю

описаним впливом на еритропоез. Пацієнтам при довготривалому лікуванні НПЗЗ, включаючи мелоксикам, слід контролювати гемоглобін або гемокрит, якщо наявні симптоми анемії.

НПЗЗ гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короточасний та оборотний. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які приймають МЕЛСІ і у яких можливі побічні впливи на функцію тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, та пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

Застосування пацієнтам з наявною астмою.

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринчутливу астму. Застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) пацієнтам з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ МЕЛСІ не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), і слід обережно призначати пацієнтам з бронхіальною астмою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Мелоксикам, як і інші лікарські засоби, що інгібують синтез циклооксигенази/простагландину, може негативно впливати на репродуктивну функцію і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення застосування мелоксикаму.

Вагітність. Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку пороків серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку пороків серця збільшився з менш ніж 1 % до близько 1,5 %. Встановлено, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення перед- і постімплантаційних втрат і ембріофетальної смертності. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів в період органогенезу, повідомлялося про підвищення частоти різноманітних вад розвитку, включаючи серцево-судинні.

Вважається, що цей ризик збільшується з підвищенням дози та тривалості лікування. Застосування мелоксикаму з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися

невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після прийому препарату вагітними у другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому у період I та II триместрах вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Для жінок, які намагаються завагітніти, та у період I та II триместрах вагітності дози та тривалість лікування мелоксикамом повинні бути мінімальними. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки у плода слід розглянути у разі впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Вагітним слід припинити застосування мелоксикаму, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

У III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів створюють для плода ризик:

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідрамніоном.

Ризики для матері в останні терміни вагітності та новонародженого;

- можливість подовження часу кровотечі, проти агрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Тому мелоксикам протипоказаний у III триместрі вагітності.

Годування груддю. Хоча конкретних даних щодо препарату немає, про НПЗЗ відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко, тому застосування не рекомендовано жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальних досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами немає. На основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, можна припустити, що мелоксикам не впливає або має незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші

порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Застосовують перорально.

Загальну добову кількість лікарського засобу слід застосовувати разово, запиваючи водою або іншою рідиною, під час прийому їжі.

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів. Слід періодично оцінювати потребу пацієнта в симптоматичному полегшенні та відповідь на лікування.

Загострення остеоартрозу:

7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг). Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг).

Ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт:

15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг).

Також див. розділ «Особливі категорії пацієнтів».

Відповідно до терапевтичного ефекту дозу можна зменшити до 7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг).

Не перевищувати дозу 15 мг/добу.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій.

Рекомендована доза для довготривалого лікування ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу. Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій слід починати лікування з 7,5 мг на добу.

Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій (див.розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад, шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи факторами ризику серцево-

судинних захворювань, лікування слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу.

Ниркова недостатність.

Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг на добу. Пацієнтам із легкою та середньою нирковою недостатністю (а саме пацієнтам із кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібне (щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю без застосування діалізу див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із легкою та середньою печінковою недостатністю зниження дози не потрібне (щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Протипоказаний дітям віком до 16 років

Передозування

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та епігастральним болем, які в цілому є оборотними при підтримуючій терапії. Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Тяжке отруєння може призвести до артеріальної гіпертензії, гострої ниркової недостатності, дисфункції печінки, пригнічення дихання, коми, судом, серцево-судинної недостатності та зупинки серця. Повідомлялося про анафілактоїдні реакції при терапевтичному застосуванні НПЗЗ, що також може спостерігатися при передозуванні.

При передозуванні НПЗЗ пацієнтам рекомендовано симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорення виведення мелоксикаму шляхом прийому 4 пероральних доз холестираміну 3 рази на добу.

Побічні ефекти

Загальний опис

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризиком випадків судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділ «Особливості застосування»).

Набряк, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність спостерігалися при лікуванні НПЗП.

Більшість побічних ефектів, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Може спостерігатися пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування спостерігалися нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, абдомінальний біль, мелена, блювання кров'ю, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). З меншою частотою спостерігався гастрит.

Повідомляли про тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див розділ «Особливості застосування»).

Частота небажаних реакцій, наведених нижче, заснована на отриманих повідомленнях про побічні реакції, зареєстровані у 27 клінічних дослідженнях з тривалістю лікування не менше 14 днів. Інформація заснована на клінічних дослідженнях за участю 15197 пацієнтів, які приймали мелоксикам перорально у добовій дозі 7,5 або 15 мг у формі таблеток або капсул протягом періоду до одного року.

Також включені небажані реакції, виявлені в результаті повідомлень, отриманих під час післяреєстраційного досвіду застосування.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100 < 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000 < 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000 < 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасті – анемія;

поодинокі – відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося дуже рідко про випадки агранулоцитозу (див. *Окремі серйозні та/або часті побічні реакції*).

З боку імунної системи:

нечасті – алергічні реакції, окрім анафілактичних або анафілактоїдних;

невідомо – анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

Психічні розлади:

поодинокі – зміна настрою, нічні кошмари;

невідомо – сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

З боку нервової системи:

часті – головний біль;

нечасті – запаморочення, сонливість.

З боку органів зору:

поодинокі – розлади функції зору, що включають нечіткість зору; кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

нечасті – запаморочення;

поодинокі – дзвін у вухах.

Кардіальні порушення:

поодинокі – відчуття серцебиття

Повідомлялося про серцеву недостатність, пов'язану з лікуванням НПЗП.

Судинні розлади:

нечасті – підвищення артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»), припливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

поодинокі – астма у пацієнтів з алергією на аспірин та інші НПЗП;

невідомо – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

З боку травного тракту:

дуже часті – розлади травної системи: диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запор, метеоризм, діарея;

нечасті – прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, стоматит, гастрит, відрижка;

поодинокі – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

рідкісні – шлунково-кишкова перфорація;

невідомо – панкреатит.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть бути важкими та потенційно летальними, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи:

нечасті – порушення показників функції печінки (наприклад підвищення трансаміназ або білірубіну);

рідкісні – гепатит;

невідомо – жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

нечасті – ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання;

поодинокі – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка;

рідкісні – бульозний дерматит, мультиформна еритема;

невідомо – реакції фоточутливості, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи:

нечасті – затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки крові);

рідкісні – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»);

невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

невідомо – жіноче безпліддя, затримка овуляції.

Загальні розлади та розлади у місці введення:

нечасті – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок;

невідомо – грипоподібні симптоми.

З боку опорно-рухової системи:

невідомо – артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані з суглобами.

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.

Повідомлялося дуже рідко про випадки агранулоцитозу у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом та іншими потенційно мієлотоксичними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції, які не спостерігалися під час застосування препарату, але які загальноприйнято є характерними для інших сполук класу.

Органічне ниркове ураження, що, імовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: повідомлялося дуже рідко про випадки інтерстиціального нефриту, гострого тубулярного некрозу, нефротичного синдрому та папілярного некрозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.