ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕЛБЕК®

Склад:

діюча речовина: meloxicam;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 7,5 мг: круглі таблетки світло-жовтого кольору з насічкою з одного боку;
таблетки по 15 мг: круглі таблетки світло-жовтого кольору з хрестоподібною насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мелоксикам належить до нестероїдних протизапальних препаратів групи оксикамів, селективний інгібітор ЦОГ-2, що у своїй структурі містить єнолеву кислоту; чинить протизапальну, болезаспокійливу та жарознижувальну дії. Механізм дії лікарського засобу полягає у здатності пригнічувати біосинтез простагландинів, що є медіаторами запалення, завдяки селективному інгібуванню ЦОГ-2.

Механізм дії пов’язується із селективним інгібуванням ЦОГ-2 у порівнянні з ЦОГ-1. Терапевтичній ефект нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) пов'язаний з

інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 призводить до токсичного ураження шлунка та нирок. Порівняно із неселективними інгібіторами ЦОГ, мелоксикам рідше спричиняє побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту і нирок. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів і час кровотечі.

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 твердих пероральних форм (капсули і таблетки) мелоксикаму максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5–6 годин.

При багаторазовому застосуванні стабільні концентрації досягаються на 3–5 добу. Застосування 1 раз на добу забезпечує середню концентрацію у плазмі крові з відносно малими піковими коливаннями у межах 0,4–1,0 мкг/мл при дозі 7,5 мг та 0,8–2,0 мкг/мл при дозі 15 мг відповідно (C_{min} і C_{max} у стабільному стані відповідно).

Середні пікові концентрації мелоксикаму у плазмі крові в рівноважному стані досягаються через 5–6 годин після прийому таблеток, капсул і суспензії для перорального застосування. Під час безперервного лікування, що триває більше одного року, концентрації у плазмі крові є порівнянними з тими, що спостерігаються в рівноважному стані на початку лікування. Абсорбція перорального мелоксикаму не змінюється при прийомі з їжею або одночасно з мінеральними антацидами.

Розподіл.

Приблизно 99 % лікарського засобу зв’язується з білками плазми крові. Мелоксикам проникає у синовіальну рідину, де його концентрація приблизно наполовину нижча, ніж у плазмі крові. Об’єм розподілу після внутрішньом’язового або внутрішньовенного застосування становить у середньому 11 л, з індивідуальними відхиленнями у межах 7–20 %. Об’єм розподілу мелоксикаму після застосування багаторазових пероральних доз (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л з коефіцієнтом варіабельності 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 задіяний меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, сприяє утворенню двох інших метаболітів, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Елімінація (виведення).

Виведення мелоксикаму відбувається в основному у формі метаболітів у рівних частинах із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна

кількість виділяється 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 пацієнтів.

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 спостерігалося 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 плазмовий кліренс у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу.

Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Мелбек® показаний для лікування дорослих та дітей віком від 16 років.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, 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 НПЗП;

- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- вік пацієнта до 16 років;

- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов’язана з попередньою терапією НПЗП, 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 коронарному шунтуванні (КШ).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик гіперкаліємії

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігальні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин, такролімус і триметоприм.

Розвиток гіперкаліємії залежить від того, чи є пов’язані з нею чинники. Ризик появи гіперкаліємії зростає у разі, якщо вищезгадані лікарські засоби застосовувати супутньо з мелоксикамом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах (≥ 500 мг — разова доза або ≥ 3 г — загальна добова доза).

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

Антикоагулянти або гепарин, що застосовується в геріатричній практиці або в терапевтичних дозах. Значно підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки. НПЗП можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування НПЗП та антикоагулянтів або гепарину в геріатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості

застосування»).

В інших випадках застосування гепарину (наприклад, у профілактичних дозах) 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 (СІЗЗС). Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II. НПЗП 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 ангіотензинперетворювального ферменту (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. Пацієнти повинні отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати ниркову функцію після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інгібітори кальциневрину (наприклад циклоспорин, такролімус). Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може посилюватися НПЗП внаслідок медіації ефектів ниркових простагландинів. Під час лікування слід контролювати ниркову функцію. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

Деферасірокс. Супутнє застосування мелоксикаму і деферасіроксу підвищує ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Слід виявляти обережність у разі поєднання цих лікарських засобів.

Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Літій. Є дані щодо НПЗП, які підвищують рівень літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), що може досягнути токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗП 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. НПЗП можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі крові. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗП пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату

(понад 15 мг на тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП 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 НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазмовий рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг на тиждень) не зазнавала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. інформацію, наведену вище, а також розділ «Побічні реакції»).

Пеметрексед. У разі супутнього застосування мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам із кліренсом креатиніну 45–79 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, пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендоване.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв) дози 15 мг мелоксикаму можуть зменшити елімінацію пеметрекседу, а отже — збільшити частоту виникнення побічних реакцій, пов’язаних з пеметрекседом. Тож слід з обережністю призначати 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом пацієнтам 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 год. 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 застосування.

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

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

Мелоксикам не застосовують для полегшення гострого болю.

За відсутності покращення 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 регулярно виявляти увагу щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

Шлунково-кишкові порушення.

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

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації вищий при підвищенні дози НПЗП у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), 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 приймають лікарські засоби, що підвищують ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарин, як радикальну терапію або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин, або інші нестероїдні протизапальні препарати, включаючи ацетилсаліцилову

кислоту в протизапальних дозах (≥ 500 мг — разова доза або ≥ 3 г — загальна добова доза), застосування мелоксикаму не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

НПЗП слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку печінки.

До 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗП (включаючи Мелбек®), можуть мати підвищені значення одного або більше печінкових тестів. Такі відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час досліджень з НПЗП. 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.

Пацієнтів із симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію або пацієнтів, у яких виявлено відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити 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 тощо), то застосування препарату Мелбек® слід припинити.

Серцево-судинні порушення.

Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі, оскільки при терапії НПЗП 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 НПЗП (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, периферійним 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).

НПЗП 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 НПЗП у поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігався на початку лікування, при цьому у більшості випадків такі реакції з'являлися протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипів, уражень слизових оболонок або інших ознак гіперчутливості необхідно припинити застосування мелоксикаму. Важливо якнайшвидше встановити діагноз 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 при лікуванні мелоксикамом, застосування цього препарату ніколи не можна відновлювати 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. Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

Анафілактичні реакції.

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на Мелбек®. Мелбек® не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптоматичний комплекс зустрічається 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 НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

Параметри печінки та функція нирок.

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня білірубіну 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.

НПЗП 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 контроль ниркової функції, включаючи об'єм діурезу, у пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;

- супутнє застосування з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, сартанами, діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- 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 НПЗП 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.

НПЗП можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків. Крім того, може спостерігатися зниження ефекту гіпотензивних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Як результат у чутливих пацієнтів можуть загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Гіперкаліємія.

Гіперкаліємії може сприяти цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках потрібно регулярно проводити контроль рівнів калію.

Комбінація з пеметрекседом.

У пацієнтів із 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 НПЗП, потрібно бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірне зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій на НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Мелоксикам, як і будь-який інший НПЗП, 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 (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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.

Мелбек® не може бути ймовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

Гематологічні ефекти.

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи Мелбек®. 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 НПЗП, включаючи мелоксикам, слід контролювати гемоглобін або гемокрит, якщо наявні симптоми анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короткочасний та оборотний. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які приймають Мелбек® 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 аспірину у пацієнтів з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗП Мелбек® не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, і слід обережно призначати пацієнтам з бронхіальною астмою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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 %. Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування. Встановлено, що у тварин введення інгібітора синтезу

простагландинів призводило до збільшення перед- і постімплантаційних втрат та ембріофетальної летальності. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, підвищувалася частота різних вад розвитку, зокрема серцево-судинних.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування мелоксикаму може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Для жінок, які намагаються завагітніти, та у період I та II триместру вагітності дози та тривалість лікування мелоксикамом повинні бути щонайменшими.

Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу мелоксикам протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу мелоксикам слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

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

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

- ниркова дисфункція (див. вище);

Ризики для матері в останні терміни вагітності та новонародженого:

- подовження часу кровотечі, протиагрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;

- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Тому мелоксикам протипоказаний під час III триместру вагітності.

Годування груддю. Хоча конкретних даних щодо препарату немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати в грудне молоко. Мелоксикам було виявлено в молоці тварин. Тому застосування лікарського засобу не рекомендовано жінкам, які годують 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.

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

Спеціальних досліджень щодо впливу лікарського засобу 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.

Дозування.

Загальну добову кількість лікарського засобу слід застосовувати разово.

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»). Слід періодично оцінювати потребу пацієнта в симптоматичному полегшенні та відповідь на лікування, особливо у пацієнтів з остеоартрозом.

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» наведений нижче.

Згідно з терапевтичним ефектом 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 (див. розділ «Фармакокінетика»). Рекомендована доза для довготривалого лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу (також див. підрозділ «Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій» нижче і розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій (див. також розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад, шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, лікування слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу.

Ниркова недостатність (див. розділ «Фармакокінетика»). Цей лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, які не перебувають на

гемодіалізі (див. розділ «Протипоказання»).

Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, 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.

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

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Мелбек®, таблетки по 7,5 мг та 15 мг, слід застосовувати запиваючи водою або іншою рідиною, під час прийому їжі.

Діти.

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 16 років (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми гострого передозування НПЗП 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 НПЗП, що також може спостерігатися при передозуванні.

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

Побічні реакції.

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) пов’язане з деяким підвищенням ризику 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, визначалася на основі даних про побічні реакції, зареєстровані у 27 клінічних дослідженнях з тривалістю лікування не менше 14 днів. У клінічних дослідженнях брали участь 15 197 пацієнтів, які приймали мелоксикам перорально у добовій дозі 7,5 або 15 мг у формі таблеток або капсул протягом періоду до одного року.

Також серед наведених небажаних реакцій ті, що виявлені під час післяреєстраційного застосування.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 < 1/10); нечасті (≥ 1/1000 < 1/100); рідкі (≥ 1/10000 < 1/1000); рідкісні (<1/10000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасті — анемія;

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

Повідомлялося про рідкісні випадки агранулоцитозу (див. «Окремі серйозні та/або часті побічні реакції» нижче).

З боку імунної системи:

нечасті — алергічні реакції, окрім анафілактичних або анафілактоїдних;

частота невідома — анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

Психічні розлади:

рідкі — зміна настрою, нічні кошмари;

частота невідома — сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

З боку нервової системи:

часті — головний біль;

нечасті — запаморочення, сонливість.

З боку органів зору:

рідкі — розлади функції зору, що включають нечіткість зору; кон’юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

нечасті — запаморочення;

рідкі — дзвін у вухах.

Кардіальні порушення:

рідкі — 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:

рідкі — астма у пацієнтів з алергією на аспірин та інші НПЗП;

частота невідома — 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;

рідкі — коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

рідкісні — шлунково-кишкова перфорація;

частота невідома — панкреатит.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть бути тяжкими 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;

частота невідома — жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

нечасті — ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання;

рідкі — синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив’янка;

рідкісні — бульозний дерматит, мультиформна еритема;

частота невідома — 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»);

частота невідома — інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

частота невідома — жіноче безпліддя, затримка овуляції.

Загальні розлади та розлади у місці введення:

нечасті – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок;

частота невідома — грипоподібні симптоми.

З боку опорно-рухової системи:

частота невідома — артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов’язані з суглобами.

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.

Повідомлялося про дуже рідкі 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 характерні 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»).

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 7,5 мг: по 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у картонній упаковці.

Таблетки по 15 мг: по 4 таблетки у блістері. По 1 блістеру у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.