

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТИВА (MELOXICAM-ZENTIVA)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію цитрат дигідрат, кросповідон.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та протиревматичні засоби.
Код АТС M01A C06.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу.

Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу. Є можливість перехресної алергії на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗП.
 - Препарат 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»).
 - Дитячий вік 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).
 - Запальне захворювання кишечника в активній формі (хвороба Крона або виразкові коліти).
 - Тяжка печінкова недостатність.
 - Тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу.
 - Відкрита шлунково-кишкова кровотеча, нещодавня цереброваскулярна кровотеча або встановлені системні порушення згортання крові.
 - Тяжка неконтрольована серцева недостатність.
- Мелоксикам протипоказаний для лікування болю протягом післяопераційного періоду при аортокоронарному шунтуванні.

Спосіб застосування та дози.

Вся добова доза повинна прийматись 1 раз на день. Таблетки слід запивати водою або іншою рідиною під час вживання їжі.

Небажані ефекти можуть бути мінімізовані при прийомі найнижчої ефективної дози протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів.

Слід періодично переглядати потребу пацієнта в полегшенні симптомів і відповідь на терапію, особливо у пацієнтів з остеоартритом.

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 та пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій.

Рекомендована доза для довготривалого лікування ревматоїдного артриту 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 (див. розділ «Особливості застосування»)

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із легким та середнім ступенем печінкової недостатності зниження дози не потрібне (щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю див. розділ «Протипоказання»).

При комбінованому застосуванні різних форм мелоксикаму (таблетки та розчин для ін'єкцій) загальна добова доза не повинна перевищувати 15 мг.

Побічні реакції.

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 підвищеним 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.

У таблиці наведені побічні реакції, які спостерігалися на тлі прийому мелоксикаму, розділені на групи відповідно до термінології MedDRA та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($1/100 - < 1/10$); нечасто ($1/1000 - < 1/100$); рідко ($1/10\,000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Система-орган-клас MedDRA	Частота	Побічні ефекти
Розлади з боку крові і лімфатичної системи	нечасто	Анемія
	рідко	Відхилення показників крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів); лейкопенія; тромбоцитопенія
	дуже рідко	Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу
Розлади з боку імунної системи	нечасто	Алергічні реакції, окрім анафілактичних або анафілактоїдних
	частота невідома	Анафілактичні/анафілактоїдні реакції та інші алергічні реакції негайного типу, включаючи шок
Розлади з боку психіки	рідко	Порушення настрою, кошмарні сновидіння

Розлади з боку нервової системи	частота невідома	Сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння
	часто	Головний біль
	нечасто	Вертиго; сонливість
Розлади з боку органів зору	рідко	Розлади зору, включаючи нечіткість зору; коїнктивіт
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	нечасто	Запаморочення
	рідко	Дзвін у вухах
Розлади з боку серця	рідко	Відчуття серцебиття
	частота невідома	Повідомлялося про серцеву недостатність, пов'язану з лікуванням НПЗП
Розлади з боку судин	нечасто	Підвищення артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»); припливи крові
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	рідко	Початок гострих нападів бронхіальної астми у осіб з алергією на ацетилсаліцилову кислоту або інші НПЗП
	частота невідома	Інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Диспепсія; нудота і блювання; біль у животі; запор; метеоризм; діарея
	нечасто	прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча (мелена, гематемезис)*; стоматит; гастрит; відрижка
	рідко	Коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт
	дуже рідко	Шлунково-кишкова перфорація
Гепатобіліарні розлади	нечасто	Транзиторні відхилення від норми з боку показників функції печінки (наприклад підвищені рівні трансаміназ або білірубіну)
	дуже рідко	Гепатит
	частота невідома	Жовтяниця, печінкова недостатність
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	нечасто	Ангіоневротичний набряк; свербіж; висипання
	рідко	Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз; кропив'янка
	дуже рідко	бульозний дерматит, мультиформна еритема
	частота невідома	реакції фоточутливості, ексfolіативний дерматит
Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту	нечасто	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);
	дуже рідко	Гостра функціональна ниркова недостатність у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»)
	частота невідома	інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання
Загальні розлади та реакції у місці введення	нечасто	Набряки, включаючи набряки нижніх кінцівок
	частота невідома	Грипоподібні симптоми
Розлади з боку опорно-рухової системи	частота невідома	Артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані з суглобами

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

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 загальноприйнято є характерними для інших сполук класу.

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

Передозування.

До симптомів передозування належать в'ялість, сонливість, нудота, блювання та біль у епігастральній ділянці. Ці симптоми зазвичай усуваються за допомогою підтримуючої терапії. Можлива шлунково-кишкова кровотеча. Серйозна інтоксикація може спричинити артеріальну гіпертензію, гостру ниркову недостатність, печінкову дисфункцію, пригнічення дихальної функції, кому, судоми, серцево-судинну недостатність. Також повідомлялось про анафілактичні реакції, що розвинулися на тлі застосування НПЗП. У випадках передозування слід вживати стандартні заходи, а саме промивання шлунка та підтримуюче лікування, оскільки відомий антидот до препарату відсутній. У ході одного клінічного дослідження було продемонстровано прискорене виведення мелоксикаму при застосуванні пацієнтом 4 г холестираміну перорально 3 рази на добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Мелоксикам протипоказаний у період вагітності.

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. Інгібування синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрошизисів у плода після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку вад серця збільшився з менш ніж 1 % до близько 1,5 %.

Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка намагається завагітніти або у період I та II триместру вагітності застосовує мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими.

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

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може розвинутися у ниркову недостатність з олігогідроамніоном; можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:
- можливість продовження часу кровотечі, протиагрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Годування груддю. Хоча конкретних даних щодо мелоксикаму немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати в грудне молоко. Тому мелоксикам протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 16 років.

Особливості 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 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 слід застосовувати для лікування пацієнтів, що потребують полегшення гострого болю. За відсутності покращення після декількох днів клінічні переваги лікування потрібно повторно оцінити. Необхідно 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 при наявності чи без 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 слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози аспірину або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики (див. інформацію, наведену нижче, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнтам літнього віку, слід повідомляти про всі незвичні абдомінальні симптоми (особливо шлунково-кишкова кровотеча), головним чином на початкових етапах лікування.

Слід виявляти обережність відносно пацієнтів, 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 протизапальних дозах (≥ 1 г разова доза або ≥ 3 г загальна добова доза) (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 МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА), можуть мати підвищення значень 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 три та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань 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 у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії препаратом МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинофілія, висипання та інші), то застосування препарату МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА слід припинити.

Серцево-судинні порушення.

За пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельне спостереження, оскільки при терапії НПЗП спостерігалися затримка рідини та набряк.

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

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 ризику судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику для 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 можуть збільшити 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 можуть мати підвищений ризик.

Порушення з боку шкіри.

При застосуванні НПЗП у дуже поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). 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 висипань, уражень слизових оболонок або інших ознак гіперчутливості необхідно припинити застосування мелоксикаму.

Анафілактичні реакції.

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА. МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Даний симптоматичний комплекс зустрічається у пацієнтів з астмою, у яких повідомлялося про риніти з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування аспірину 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 білірубину в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, та інші відхилення лабораторних показників. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При значному або стійкому підтвердженні таких відхилень 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 ретельне спостереження діурезу та функції нирок 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 Чайлд-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 антигіпертензивного ефекту гіпотензивних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому як результат у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «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.

Інші попередження 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 імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій до 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»).

Маскування запалення та гарячки.

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

Лікування кортикостероїдами.

МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА не може бути ймовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

Гематологічні ефекти.

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА. Це може бути пов'язано з затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження або макроскопічною або неповністю описаним впливом на еритропоез. Пацієнтам при довготривалому лікуванні НПЗП, включаючи МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА, слід контролювати гемоглобін або гемокрит, якщо наявні симптоми та ознаки анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від аспірину, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короточасний та оборотний. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які приймають МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА та у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, або 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 аспірином та іншими НПЗП МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, та слід обережно призначати пацієнтам з наявною астмою.

Препарат МЕЛОКСИКАМ-ЗЕНТІВА містить лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід застосовувати цей препарат.

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

Спеціальних досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами немає. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, сонливість або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/дозу. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах (≥ 1 г 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 шлунково-кишковому 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 потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч.

Необхідний ретельний контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення), якщо доведена неможливість уникнення даної 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 (наприклад 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 функцію нирок 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 функцію нирок. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

Внутрішньоматкові засоби контрацепції. НПЗП знижують ефективність внутрішньоматкових протизапальних засобів. Раніше повідомлялося про зниження ефективності внутрішньоматкових засобів контрацепції при застосуванні НПЗП, але це потребує подальшого підтвердження.

Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Літій. Є дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), які можуть досягнути токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗП не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування»). 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/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також пацієнтам з низькою дозою метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У разі коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функції 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 /тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику мелоксикаму.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний лікарський засіб класу енолієвої кислоти, що чинить протизапальну, анальгетичну та антипіретичну дію. Мелоксикам виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Загальний механізм розвитку зазначених ефектів може полягати у здатності мелоксикаму інгібувати біосинтез простагландинів, які є медіаторами запалення.

Механізм дії пов'язується із селективним інгібуванням ЦОГ-2 порівняно з ЦОГ-1. На сьогодні очевидно, що терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 призводить до токсичного ураження шлунка та нирок.

Селективність інгібування ЦОГ-2 мелоксикамом підтверджена багатьма дослідженнями як *in vitro*, так і *ex vivo*. Переважно інгібування ЦОГ-2 *ex vivo* мелоксикамом підтверджується більшим інгібуванням продукції ліпополісахаридстимулюючого PGE2 (ЦОГ-2) порівняно з продукцією тромбоксану в коагульованій крові (ЦОГ-1). Ці ефекти дозозалежні. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів або на тривалість кровотечі при застосуванні рекомендованих доз *ex vivo*, тоді як індометацин, диклофенак, ібупрофен та напроксен значно інгібують агрегацію тромбоцитів та подовжують тривалість кровотечі.

Клінічні дослідження встановили низьку частоту шлунково-кишкових побічних явищ (перфорації, утворення виразок та кровотечі) при застосуванні рекомендованих доз мелоксикаму порівняно із застосуванням стандартних доз інших НПЗП.

Фармакокінетика. Мелоксикам добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту при пероральному застосуванні; абсолютна біодоступність препарату становить 89 %. Одночасне вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. Концентрації лікарського засобу при прийомі перорально 7,5 та 15 мг на добу відповідно дозозалежні. Стабільні концентрації досягаються на 3-5-ту добу.

Безперервне лікування протягом тривалого періоду (наприклад, 6 місяців) не призводило до змін фармакокінетичних параметрів порівняно з параметрами після 2-х тижнів перорального застосування мелоксикаму по 15 мг на добу. Будь-які зміни є також малоймовірними, навіть при тривалому лікуванні понад 6 місяців.

Більше 99 % мелоксикаму зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном. Препарат проникає в синовіальну рідину, концентрація його в якій у половину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, в середньому 11 л.

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 становить 20 годин.

Печінкова та ниркова недостатність суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму.

Плазмовий кліренс у середньому становить 8 мл/хв. Кліренс знижується у людей літнього віку.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 7,5 мг – круглі двоопуклі таблетки світло-жовтого кольору з фаскою, з гравіюванням «В» та «18» з одного боку та без гравіювань з іншого боку;

таблетки по 15 мг – круглі двоопуклі таблетки світло-жовтого кольору з фаскою, з розподільчою лінією та гравіюванням «В» та «19» з одного боку та без гравіювань з іншого боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування 7,5 мг:

№ 20 (10x2): по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Для дозування 15 мг:

№ 10, № 20 (10x2): по 10 таблеток у блістері, по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Виробники, відповідальні за випуск серій:

ТОВ «Зентіва».

АТ «Санека Фармасьютікалз».

Місцезнаходження.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.