

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛОКСИДОЛ**  
**(LOXIDOL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* мелоксикам;

1 ампула (1,5 мл) розчину містить мелоксикаму 15 мг;

*допоміжні речовини:* меглумін, глікофузол, полоксамер 188, гліцин, натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* світло-жовтий прозорий розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) класу єнолієвої кислоти, що виявляє протизапальний, анагетичний та антипіретичний ефект.

Виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Як і для інших НПЗЗ, його точний механізм дії залишається невідомим. Однак є загальний механізм дії для всіх НПЗЗ (включаючи мелоксикам): пригнічення біосинтезу простагландинів, які є медіаторами запалення.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

Після внутрішньом'язового введення мелоксикам повністю абсорбується. Відносна біодоступність порівняно з такою при пероральному застосуванні – майже 100 %. Тому коригувати дозу при переході від внутрішньом'язового до перорального шляху застосування не потрібно. Після внутрішньом'язової ін'єкції у дозі 15 мг максимальна концентрація у плазмі крові становить близько 1,6–1,8 мкг/мл і досягається за 1–6 годин.

*Розподіл*

Мелоксикам дуже сильно зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном (99 %). Проникає в синовіальну рідину, де його концентрація у половину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, і показує індивідуальні відхилення у 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 4 різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози), формується шляхом окиснення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* дають змогу припустити, що СYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як СYP 3A4 ізоензимами відіграють меншу роль. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за 2 інших метаболіти, які становлять 16 та 4 % призначеної дози відповідно.

*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 ( $t_{1/2}$ ) становить 13–25 годин залежно від способу застосування (перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного). Плазмований кліренс становить близько 7–12 мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

#### *Лінійність дози*

Мелоксикам проявляє лінійну фармакокінетику в межах терапевтичної дози від 7,5 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. Таким пацієнтам не слід перевищувати добову дозу 7,5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієток літнього віку жіночої статі значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) вищі і  $t_{1/2}$  довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній плазмований кліренс у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Короткотривале симптоматичне лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту, коли інші шляхи застосування не можуть бути застосовані.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин лікарського засобу;
- підвищена чутливість до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота; мелоксикам не слід застосовувати 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;
- розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів (протипоказання пов'язані зі шляхом застосування);
- тяжка серцева недостатність;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (КШ);
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- вік пацієнта до 18 років.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### ***Фармакодинамічні взаємодії***

*Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи, що можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину (АРА) II, НПЗЗ, (низькомолекулярні або нефракціоновані) гепарини, циклоспорин, такролімус і триметоприм*

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе підвищення ризику розвитку гіперкаліємії. Початок гіперкаліємії може залежати від того, чи є пов'язані з нею чинники.

### ***Інші НПЗЗ та ацетилсаліцилова кислота***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе посилення токсичності НПЗЗ. Одночасне застосування з іншими НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у протизапальних дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози не рекомендується.

### ***Кортикостероїди (наприклад глюкокортикоїди)***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе підвищення ризику кровотечі або появи виразок у травному тракті. Одночасне застосування цих засобів слід здійснювати з обережністю.

### ***Антикоагулянти або гепарин***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами значно підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування НПЗЗ та антикоагулянтів або гепарину в гериатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості застосування») не рекомендується. У зв'язку з внутрішньом'язовим введенням розчин для ін'єкцій мелоксикаму протипоказаний пацієнтам, що проходять лікування антикоагулянтами (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). В інших випадках (наприклад в профілактичних дозах) застосування гепарину потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч.

### ***Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе підвищення ризику кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

### ***Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

### ***Діуретики, інгібітори АПФ та АРА II***

НПЗЗ можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або пацієнтів літнього віку з порушенням функцій нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або АРА II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функцій нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Одночасне застосування цих засобів слід здійснювати 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, бета-адреноблокатори)***

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе зниження антигіпертензивного ефекту (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

#### *Інгібітори кальциневрину (наприклад, циклоспорин, такролімус)*

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе посилення нефротоксичності (внаслідок медіації ефектів ниркових простагландинів). У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується ретельний контроль функцій нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

#### *Деферасірокс*

При одночасному застосуванні мелоксикаму з такими засобами можливе підвищення ризику шлунково-кишкових побічних реакцій. Одночасне застосування цих засобів слід здійснювати з обережністю.

#### Фармакокінетичні взаємодії

##### *Літії*

Повідомлялося, що НПЗЗ підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), яка може досягти токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗЗ не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). У разі необхідності застосування такої комбінації слід ретельно контролювати рівень 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 його концентрацію у плазмі крові. Одночасне застосування НПЗЗ пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування») не рекомендується. Ризик взаємодії НПЗЗ і метотрексату слід враховувати також пацієнтам, які приймають низьку дозу метотрексату, зокрема пацієнтам із порушеннями функції нирок. У разі необхідності застосування такої комбінації слід контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності, якщо прийом НПЗЗ і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазманий рівень метотрексату може підвищитися та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу при одночасному застосуванні мелоксикаму, вважається, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗЗ (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

##### *Пеметрексед*

При одночасному застосуванні з мелоксикамом можливе зменшення елімінації пеметрекседу та збільшення частоти виникнення побічних реакцій пов'язаних із пеметрекседом. Пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл/хв) одночасне застосування такої комбінації (мелоксикам у дозі 15 мг) слід здійснювати з обережністю. Пацієнтам із легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – від 45 до 79 мл/хв), прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 діб до введення пеметрекседу, у день введення, і на 2 доби після введення. У разі необхідності застосування такої комбінації пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) одночасне застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

##### *Холестирамін*

При одночасному застосуванні з холестираміном можливе прискорення виведення мелоксикаму (внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до  $13 \pm 3$  годин).

##### *Пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглілід)*

Мелоксикам майже повністю виводиться за рахунок метаболізму в печінці, який приблизно на дві третини опосередкований ферментами цитохрому (СYP) P450 (основний шлях СYP 2C9 та допоміжний шлях СYP 3A4) і на одну третину іншими шляхами, наприклад, шляхом пероксидазного окислення. Слід брати до уваги можливість фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні мелоксикаму і лікарських

засобів, які явно пригнічують або метаболізуються СYP 2C9 та/або СYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої СYP 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. У разі одночасного застосування цих засобів стан пацієнтів, слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

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

#### *Діти*

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

#### **Особливості застосування.**

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

Рекомендовану максимальну добову дозу мелоксикаму 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 лікарського засобу з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Лікарський засіб не слід застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.

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

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

Перед застосуванням лікарського засобу слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі пацієнта з метою забезпечення їх повного лікування. Слід регулярно проявляти увагу щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

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

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

Як і при внутрішньом'язовому застосуванні інших НПЗЗ, у місці ін'єкції може виникнути абсцес або некроз.

#### *Вплив на травний тракт*

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 чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації більший при підвищенні дози НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам слід розпочинати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як мізопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози ацетилсаліцилової кислоти 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-кишкові кровотечі), головним чином на початкових етапах лікування.

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

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 НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг за 1 прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози, застосування лікарського засобу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки слід припинити застосування лікарського засобу.

#### *Вплив на печінку*

Під час застосування НПЗЗ (включаючи мелоксикам) до 15 % пацієнтів можуть мати підвищення значень 1 або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітні підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань 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.

Пацієнтів із симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію або у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів упродовж, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання та інші), то застосування лікарського засобу слід припинити.

#### *Вплив на серцево-судинну систему*

Під час застосування лікарського засобу пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельний нагляд, оскільки при лікуванні НПЗЗ спостерігалися затримка рідини та набряк.

На початку курсу лікування пацієнтам із факторами ризику рекомендується клінічне спостереження артеріального тиску.

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику судинних тромботичних явищ (таких як інфаркт міокарда або інсульт). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід застосовувати лікарський засіб лише після ретельного обстеження. Подібне обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курців).

НПЗЗ 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 тромботичних ускладнень.

### *Вплив на шкіру*

Під час застосування мелоксикаму повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса–Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування.

Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми тяжких уражень і уважно стежити за реакціями шкіри. Якщо у пацієнта наявні симптоми або ознаки синдрому Стівенса–Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірні висипання, що прогресують часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), слід припинити застосування лікарського засобу. 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 при застосуванні мелоксикаму, його застосування не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

### *Ризик анафілактичних реакцій*

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на мелоксикам. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Даний симптоматичний комплекс зустрічається у пацієнтів з астмою, у яких повідомлялося про риніт з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактичних реакцій.

### *Вплив на параметри функції печінки та нирок*

Як і при застосуванні більшості НПЗЗ, описані поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ та білірубину у плазмі крові або інших параметрів функції печінки, підвищення креатиніну в плазмі 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 лікарського засобу слід припинити та провести контрольні тести.

### *Вплив на нирки*

НПЗЗ шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект дозозалежний.

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

На початку застосування лікарського засобу або після збільшення його дози рекомендується ретельне спостереження діурезу та ниркової функції для пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;
- одночасне застосування з інгібіторами АПФ, АРА 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;
- вовчакова нефропатія;
- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін  $<25$  г/л або  $\geq 10$  за класифікацією Чайлда-П'ю).

Доза мелоксикаму для пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг (застосовувати інші лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням). Пацієнтам з нирковою недостатністю від

легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну більше 25 мл/хв).

#### *Ризик гіперкаліємії*

Під час застосування мелоксикаму можливий розвиток гіперкаліємії, якій може сприяти цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію. У таких випадках потрібно регулярно проводити контроль рівня калію у плазмі крові.

#### *Вплив на водно-електролітний баланс*

НПЗЗ 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»). У зв'язку з цим у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Під час застосування лікарського засобу пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

#### *Ризик гематологічних реакцій*

Під час застосування НПЗЗ, включаючи мелоксикам, може спостерігатися анемія. Це може бути пов'язано з затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження або макроскопічною, або неповністю описаним впливом на еритропоез. При довготривалому застосуванні лікарського засобу слід контролювати гемоглобін або гематокрит, якщо наявні симптоми та ознаки 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. Під час застосування лікарського засобу слід ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, або пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

#### *Комбінація з пеметрекседом*

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю, які отримують пеметрексед, лікування мелоксикамом потрібно призупинити принаймні на 5 діб до введення пеметрекседу, в день введення і щонайменше на 2 доби після введення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Пацієнти літнього віку та пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій*

Побічні реакції часто гірше переносяться пацієнтами літнього віку, слабкими або ослабленими пацієнтами, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗЗ, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій при застосуванні НПЗЗ, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Застосування пацієнтам з наявною астмою*

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринчутливу астму. Застосування ацетилсаліцилової кислоти пацієнтам з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. У зв'язку з перехресною реакцією, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти, та слід обережно застосовувати пацієнтам з наявною астмою.

#### *Вплив на фертильність*

Мелоксикам може негативно впливати на репродуктивну функцію, тому не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення прийому лікарського засобу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).



### *Застереження пов'язані з допоміжними речовинами*

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на ампулу 1,5 мл, тобто по суті вільний від натрію.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку вад серця збільшився з менше 1 % до близько 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

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

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

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення роботи нирок, що може розвинутися у ниркову недостатність з олігогідроамніоном;

Можливі ризики в останні терміни вагітності для матері 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 лікарський засіб протипоказаний під час III триместру вагітності.

#### *Період годування груддю*

Хоча конкретних даних щодо мелоксикаму немає, про НПЗЗ відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. 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 мелоксикаму на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами немає. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, 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 автотранспортом або іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### *Дозування*

Лікарський засіб слід застосовувати у дозі 15 мг 1 раз на добу (1 ін'єкція).

Не перевищувати дозу 15 мг/добу.

Лікування повинно обмежуватися 1 ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2–3 діб в обґрунтованих виняткових випадках (тобто коли інші шляхи застосування неможливі).

Побічні реакції можуть бути мінімізовані застосуванням найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід періодично оцінювати потребу пацієнта у симптоматичному полегшенні та його відповідь на лікування.

#### *Особливі категорії пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку* (див. розділ «Фармакокінетика»)

Рекомендована доза лікарського засобу для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл) (також див. розділ «Спосіб застосування та дози» 'Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій' і розділ «Особливості застосування»).

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

Пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад, шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, застосування лікарського засобу слід розпочинати із дози 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл).

*Пацієнти із нирковою недостатністю*

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 (половина ампули 1,5 мл).

Пацієнтам із помірною та середньою нирковою недостатністю (а саме – пацієнтам із кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібне.

*Пацієнти із печінковою недостатністю*

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам із легкою та середньою печінковою недостатністю зменшення дози не потрібне.

#### *Спосіб застосування*

Лікарський засіб призначений для внутрішньом'язового застосування.

Розчин для ін'єкцій слід вводити повільно, шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці, дотримуючись суворої асептичної техніки. У разі повторного введення рекомендується чергувати ліву та праву сідниці. Перед ін'єкцією важливо перевірити, щоб вістря голки не попало в судину.

Ін'єкцію слід негайно припинити у випадку сильного болю під час ін'єкції.

У разі протезу кульшового суглоба ін'єкцію слід зробити в іншу сідницю.

Для продовження лікування слід застосовувати пероральні форми мелоксикаму.

#### *Діти.*

Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 18 років (див. розділ «Протипоказання»).

### **Передозування.**

#### *Симптоми.*

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. Повідомляли про анафілактоїдні реакції при терапевтичному застосуванні НПЗЗ, що також може спостерігатися при передозуванні.

#### *Лікування.*

При передозуванні НПЗЗ рекомендується симптоматичне та підтримуюче лікування. Дослідження показали прискорене виведення мелоксикаму за допомогою 4 пероральних доз холестираміну 3 рази на добу.

#### ***Побічні реакції.***

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику судинних тромботичних явищ, таких як інфаркт міокарда або інсульт (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Більшість побічних реакцій, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Можлива 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»).

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи:*

нечасто – анемія; рідко – відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія.

Зафіксовано дуже рідкі випадки агранулоцитозу (див. «Окремі серйозні та/або часті побічні реакції»).

#### *З боку імунної системи:*

нечасто – алергічні реакції, крім анафілактичних або анафілактоїдних; частота невідома – анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

#### *З боку психіки:*

рідко – зміна настрою, нічні жахи; частота невідома – сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

#### *З боку нервової системи:*

часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість.

#### *З боку органів зору:*

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

#### *З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

нечасто – запаморочення; рідко – дзвін у вухах.

#### *З боку серця:*

рідко – відчуття серцебиття.

Повідомляли про серцеву недостатність, пов'язану із застосуванням НПЗЗ.

#### *З боку судин:*

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

#### *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

рідко – астма у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗЗ; частота невідома – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

#### *З боку травного тракту:*

дуже часто – розлади травної системи: диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запор, метеоризм, діарея; нечасто – прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, стоматит, гастрит, відрижка; рідко – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт; дуже рідко – 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:*

нечасто – порушення показників функції печінки (наприклад, підвищення трансаміназ або білірубіну); дуже рідко – гепатит; частота невідома – жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:*

нечасто – ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання; рідко – синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка; дуже рідко – бульозний дерматит, мультиформна еритема; частота невідома – реакції фоточутливості, ексфоліативний дерматит.

*З боку сечовидільної системи:*

нечасто – затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки крові); дуже рідко – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із 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 реакція у місці введення:*

часто – затвердіння у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції; нечасто – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок; частота невідома – грипоподібні симптоми.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:*

частота невідома – артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані із суглобами.

*Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.*

Повідомляли про дуже рідкі випадки агранулоцитозу у пацієнтів, які приймали мелоксикам та інші потенційно мієлотоксичні лікарські засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Побічні реакції, які не асоціювалися із застосуванням препарату, але які є загальноприйнято характерними для інших сполук класу.*

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

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

1,5 мл розчину в скляній ампулі; 3 ампули в контурній чарунковій упаковці; 1 контурна чарункова упаковка в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш./

PharmaVision San. ve Tic. A.S.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Давутпаша Дžad. №145, Топкапі, Стамбул, Туреччина/

Davutpasa Cad. No.145, Topkapı, Istanbul, Turkey.

**Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.