ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕЛОКСИКАМ

(MELOXICAM)

Склад:

діюча речовина: meloxicam;

1 мл розчину містить мелоксикаму 10 мг;

допоміжні речовини: меглюмін, гліцин, полоксамер 188, глікофурол, натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин зеленкувато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

МЕЛОКСИКАМ – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що виявляє протизапальний, аналгетичний та антипіретичний ефекти.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Мелоксикам повністю абсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції. Відносна біодоступність порівняно з такою при пероральному застосуванні становить майже 100 %. Тому корегувати дозу при переході від внутрішньом'язового до перорального шляху застосування не потрібно. Після внутрішньом'язової ін'єкції 15 мг

максимальна концентрація препарату в плазмі крові (C_{max}) становить приблизно 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 %). Мелоксикам проникає в синовіальну рідину, де його концентрація уполовину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування, і показує індивідуальні відхилення в межах 7-20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л із коефіцієнтом відхилення в межах від 11 до 32 %.

Біотрансформація. 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 окиснення 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 CYP 3A4 ізоензими відіграють меншу роль. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Елімінація. 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 від 13 до 25 годин залежно від способу застосування (перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного). Плазмовий кліренс становить приблизно 7-12 мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

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

Особливі групи хворих.

Пацієнти із печінковою/нирковою недостатністю. Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня суттєво не впливає 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 «Протипоказання» та «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 пацієнток літнього віку жіночої статі значення AUC вища і період напіввиведення довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

МЕЛОКСИКАМ, розчин для ін’єкцій, показаний для лікування дорослих.

Протипоказання.

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

- вік пацієнта до 18 років;

- гіперчутливість до діючої речовини або до інших складових лікарського засобу;

- гіперчутливість 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;

- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов’язана з попередньою терапією НПЗП в анамнезі;

- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові;

- 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;

- розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів (протипоказання пов’язані зі шляхом застосування);

- тяжка серцева недостатність;

- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (КШ).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризики, пов’язані з гіперкаліємією

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

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

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші НПЗП та ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/добу. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), з ацетилсаліциловою кислотою в дозах ≥ 500 мг за один прийом або ≥ 3 г загальної добової дози.

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

Антикоагулянти або гепарин. 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»). У зв'язку з внутрішньом'язовим введенням розчин для ін'єкцій мелоксикаму протипоказаний пацієнтам, які проходять лікування антикоагулянтами (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

В інших випадках (наприклад, при профілактичних дозах) при застосуванні гепарину необхідна обережність через підвищений ризик кровотеч.

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 із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку із порушеннями 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 при застосуванні нижчезазначених лікарських засобів, може розвинутися зниження

антигіпертензивного ефекту бета-блокаторів (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

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

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

Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Літій. Є дані щодо НПЗП, які підвищують концентрацію літію у плазмі крові (шляхом зниження ниркової екскреції літію), які можуть досягти 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, які приймають низьку дозу метотрексату, у т. ч. пацієнтам із порушеннями функції нирок. Якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності у разі, коли 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 (див. вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пеметрексед. При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом для пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв) прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 днів до введення пеметрекседу, у 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 рекомендується.

Для пацієнтів із 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 із пеметрекседом. Таким чином, слід виявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів із

нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв).

Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику мелоксикаму.

Холестирамін пришвидшує виведення мелоксикаму шляхом порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до 13±3 години. 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 окиснення. 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 можуть бути мінімізовані шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію щодо шлунково-кишкових і серцево-судинних ризиків нижче).

Рекомендовану максимальну добову дозу не можна перевищувати у разі недостатнього терапевтичного ефекту, також не слід застосовувати додатково 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, які потребують полегшення гострого болю.

У разі відсутності покращення після декількох днів клінічну користь 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 проявляти 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 є більшим 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 розпочати 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 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-кишкові кровотечі), головним чином на початкових етапах лікування.

Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як гепарин, як радикальну терапію або в геріатричній практиці, або інші нестероїдні протизапальні засоби, або ацетилсаліцилову кислоту (в дозах ≥ 500 мг за один прийом або ≥ 3 г загальної добової дози) 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 МЕЛОКСИКАМ) можуть мати підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Суттєві підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у три та більше разів вище норми) були відмічені у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з НПЗП були рапортовані 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 та/або ознаками печінкової дисфункції або у яких спостерігалося відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії препаратом МЕЛОКСИКАМ. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються

системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання та інші), застосування МЕЛОКСИКАМУ слід припинити.

Серцево-судинні порушення та порушення мозкового кровообігу.

Пацієнтам із артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельний нагляд, оскільки при терапії НПЗП спостерігалися затримка рідини та набряк.

Пацієнтам із факторами ризику рекомендується клінічне спостереження артеріального тиску на початку терапії, особливо на початку курсу лікування мелоксикамом.

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП, включно з мелоксикамом (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 з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після старанного обстеження. Подібне обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курців).

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 тромботичних ускладнень.

Реакції з боку шкіри.

Повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми тяжких уражень та уважно стежити за реакціями шкіри. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування. Якщо у пацієнта присутні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона чи токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірний висип, що прогресує часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), потрібно припинити лікування мелоксикамом. 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 використанні мелоксикаму, застосування препарату не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму. Мелоксикам не слід повторно призначати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип, пов'язаний із застосуванням мелоксикаму. Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

Анафілактоідні реакції.

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактоідні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на МЕЛОКСИКАМ. МЕЛОКСИКАМ 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 анафілактоідної реакції.

Параметри печінки та функція нирок.

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, білірубіну в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, підвищення креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, а також 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 внаслідок пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність шляхом зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект є дозозалежним. На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельний контроль діурезу та 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;

- вовчакова 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 має 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»). У результаті у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із ризиком затримки натрію, калію та води рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

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 на регулярній основі проводити контроль рівнів калію.

Комбінація з пеметрекседом

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

Інші застереження та заходи безпеки.

Побічні реакції часто гірше переносяться пацієнтами літнього віку, слабкими або ослабленими пацієнтами, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗП, треба 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 до НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорації, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

Застосування мелоксикаму може негативно впливати на репродуктивну функцію і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують завагітніти або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення прийому мелоксикаму (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Маскування запалення та гарячки.

Фармакологічна дія МЕЛОКСИКАМУ, спрямована на зменшення гарячки та запалення, може зменшити користь даних діагностики при визначенні ускладнень щодо підозрюваного неінфекційного больового стану.

Лікування кортикостероїдами.

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

Гематологічні ефекти.

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

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть показати подовження часу кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від аспірину, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короткочасний та оборотний. Потребують ретельного контролю пацієнти, яким призначено МЕЛОКСИКАМ та у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, такі як розлади згортання крові, або пацієнти, які отримують антикоагулянти.

Застосування пацієнтам з астмою.

Пацієнти з астмою можуть мати аспіриночутливу астму. Застосування аспірину пацієнтам з аспіриночутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. У зв’язку з перехресною реакцією, включаючи бронхоспазм, між аспірином та іншими НПЗП МЕЛОКСИКАМ не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, та слід обережно застосовувати пацієнтам з наявною астмою.

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 менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування. . Встановлено, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення перед- і постімплантаційних втрат і ембріофетальної смертності. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів в період органогенезу, повідомлялося про підвищення частоти різноманітних вад розвитку, включаючи серцево-судинні.

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 другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка, яка намагається завагітніти або протягом I та II триместру вагітності застосовує мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими. Слід розглянути допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу мелоксикаму протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. При виявленні олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки застосування мелоксикаму слід припинити.

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

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);

- порушення роботи нирок (див. вище);

можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:

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

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

Тому мелоксикам протипоказаний під час III триместру вагітності.

Період годування груддю. Хоча конкретних даних щодо препарату МЕЛОКСИКАМ немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому застосування 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 препарату на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами немає. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, мелоксикам схильний не впливати або мати 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.

Внутрішньом’язове застосування.

Одна ін’єкція 15 мг 1 раз на добу.

НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ ДОЗУ 15 мг/добу.

Лікування повинно обмежуватися однією ін’єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів в обґрунтованих виняткових випадках (наприклад, коли інші шляхи застосування неможливі). Побічні реакції можуть бути мінімізовані шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Особливі категорії пацієнтів.

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

Рекомендована доза 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 (половина ампули 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, лікування слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл).

Ниркова недостатність.

Цей лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із 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 легкою та середньою нирковою недостатністю (а саме пацієнтам із кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібне.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із легкою та середньою печінковою недостатністю зниження дози не потрібне. Щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю див. розділ «Протипоказання».

Спосіб застосування.

Препарат слід вводити повільно, шляхом глибокої внутрішньом’язової ін’єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці, дотримуючись суворої асептичної техніки. У разі повторного застосування рекомендується чергувати місце введення (ліву та праву сідниці). Перед ін’єкцією важливо перевірити, щоб вістря голки не знаходилося в судині. Ін’єкцію слід негайно припинити у разі 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 препарату (таблетки).

Діти.

МЕЛОКСИКАМ, розчин для ін’єкцій 15 мг/1,5 мл, протипоказаний дітям віком до 18 років (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Симптоми.

Симптоми гострого передозування НПЗП зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та епігастральним болем, які, в цілому, є оборотними при

підтримуючій терапії. Можлива 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.

Терапія.

При передозуванні НПЗП рекомендовані симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорене виведення мелоксикаму за допомогою 4 пероральних доз холестираміну 3 рази на добу.

Побічні реакції.

Загальний опис.

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

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

Більшість побічних ефектів, 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»).

Частота небажаних реакцій, наведених нижче, заснована на отриманих повідомленнях про побічні реакції, зареєстровані у 27 клінічних дослідженнях з тривалістю лікування не менше 14 днів. Інформація заснована на клінічних дослідженнях за участю 15197 пацієнтів, які приймали мелоксикам перорально у добовій дозі 7,5 мг або 15 мг протягом періоду до 1 року.

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

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

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасті– анемія;

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

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

З боку імунної системи:

нечасті – алергічні реакції, крім анафілактичних або анафілактоїдних;

невідомо – анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

Психічні розлади:

поодинокі – зміна настрою, нічні кошмари;

невідомо – сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

З боку нервової системи:

часті – головний біль;

нечасті – запаморочення, сонливість.

З боку органів зору:

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

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

нечасті – запаморочення;

поодинокі – дзвін у вухах.

Кардіальні порушення:

поодинокі – відчуття серцебиття.

Повідомлялося про серцеву недостатність, пов’язану із застосуванням НПЗП.

З боку судин:

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

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

невідомо – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

З боку травного тракту:

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

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

поодинокі – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

рідкісні – шлунково-кишкова перфорація.

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

невідомо – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

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

рідкісні – гепатит;

невідомо – жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

нечасті – ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання;

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

рідкісні – бульозний дерматит, мультиформна еритема;

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

З боку сечовидільної системи:

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

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

невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

невідомо – жіноче безпліддя, затримка овуляції.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

часті – затвердіння у місці ін’єкції, біль у місці ін’єкції;

нечасті – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок;

невідомо – грипоподібні симптоми.

З боку опорно-рухової системи:

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

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.

Повідомлялося 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 загальноприйнятними для інших сполук класу.

Органічне ниркове ураження, 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»).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1,5 мл в ампулі, по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Заявник.

ТОВ «БЕРКАНА ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 62103, Харківська обл., Богодухівський район, місто Богодухів, вулиця Пушкіна, будинок 20/1.