

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РЕВМОКСИКАМ®**

**(REUMOXICAM)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* мелоксикам;

1 супозиторій містить мелоксикаму 15 мг;

*допоміжна речовина:* твердий жир.

**Лікарська форма.** Супозиторії ректальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* супозиторії світло-жовтого з зеленуватим відтінком кольору, сигароподібної форми. Допускається наявність нальоту на поверхні супозиторія.

## **Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Мелоксикам. Код АТХ M01A C06.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Протизапальний, анагетичний, жарознижувальний засіб. Механізм дії зумовлений переважно селективним пригніченням циклооксигенази-2, що призводить до пригнічення біосинтезу прозапальних простагландинів у вогнищі запалення. За рахунок низької спорідненості з циклооксигеназою-1 препарат у терапевтичних дозах не виявляє негативного впливу на біосинтез цитопротективних простагландинів у шлунково-кишковому тракті та нирках, а також не пригнічує функціональну активність тромбоцитів. Є хондронейтральним препаратом, не впливає на синтез протеоглікану хондроцитами суглобового хряща.

## *Фармакокінетика.*

При ректальному застосуванні мелоксикаму добре адсорбується у системний кровотік, біодоступність становить 89 %. Стабільна терапевтична концентрація у крові досягається через 3-5 днів після початку лікування. Зв'язування з білками плазми становить понад 99 %. Підлягає біотрансформації у печінці, переважно шляхом окиснення з утворенням чотирьох неактивних метаболітів. Основну роль у метаболізмі мелоксикаму відіграють ферменти CYP2C9 і CYP3A4, а також пероксидаза. Об'єм розподілу препарату низький – у середньому 11 л, плазмовий кліренс – 8 мл/хв. Період напіввиведення становить приблизно 20 годин, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу. Виведення з організму відбувається нирками і кишечником у рівних пропорціях; 5 % добової дози екскретується у незміненому стані кишечником. Препарат проходить крізь гістогематичні бар'єри, добре проникає у синовіальну рідину, де його концентрація становить 50 % від рівня у плазмі крові.

В осіб літнього віку спостерігається лише незначне збільшення періоду напіввиведення препарату, а також зниження плазмового кліренсу (особливо у жінок).

Не відзначено суттєвої зміни фармакокінетики мелоксикаму і збільшення ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні препарату хворим із печінковою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 20-40 мл/хв).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту. Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу у разі недостатнього клінічного ефекту застосування мелоксикаму в дозі 7,5 мг/добу.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до активних речовин з подібною дією, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), аспірин;
- мелоксикам не можна призначати пацієнтам, які мають симптоми астми, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янку, що пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП, оскільки можливі реакції перехресної гіперчутливості;
- 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);
- проктит в анамнезі та ректальна кровотеча;

- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші коагулопатії;
- інші порушення гемостазу або супутня терапія з антикоагулянтами;
- тяжка серцева недостатність;
- III триместр вагітності;
- діти та підлітки віком до 16 років;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (КШ).

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

*Ризики, пов'язані з гіперкаліємією.*

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

Розвиток 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 нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота > 3 г/добу.*

Сумісне введення інгібіторів простагландинсинтетази через синергічну дію може призводити до збільшення ризику кровотечі та появи виразок у травному тракті, тому таке комбіноване лікування не рекомендується. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, призначену в дозах  $\geq 500$  мг для одноразового прийому або  $\geq 3$  г для добової кількості.

*Кортикостероїди (наприклад, глюкокортикоїди).*

Одночасне застосування кортикостероїдів вимагає обережності через підвищений ризик розвитку кровотечі або виразки шлунково-кишкового тракту.

*Пероральні антикоагулянти, антитромбоцитарні засоби, гепарин для системного застосування, тромболітичні засоби, а також селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищується ризик кровотечі через гальмування функції тромбоцитів. При необхідності такого поєднаного лікування рекомендується здійснювати ретельне спостереження.*

Значно підвищується ризик кровотечі 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 (наприклад, у разі застосування у профілактичних дозах) при застосуванні 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.*

Підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.*

Підвищується ризик шлунково-кишкової кровотечі.

*Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II.*

НПЗП можуть зменшувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Антагоністи рецепторів ангіотензину II, інгібітори АПФ мають синергічний з інгібіторами циклооксигенази ефект на зменшення клубочкової фільтрації. У пацієнтів з існуючими порушеннями функції нирок (наприклад, у дегідратованих пацієнтів або у пацієнтів літнього віку з порушеннями функції нирок), це може призвести до гострої ниркової недостатності, що зазвичай є оборотною. Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати ниркову функцію після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші антигіпертензивні препарати (наприклад, бета-блокатори).*

НПЗП зменшують антигіпертензивний ефект, що пов'язано з інгібуючим впливом на вазодилататорні простагландини.

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

Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може бути посилена НПЗП через побічні ефекти, опосередковані пригніченням простагландину. Під час комбінованого лікування необхідно оцінювати функцію нирок. Рекомендується ретельний контроль функції нирок, особливо у людей літнього віку.

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

*Контрацепція.* Повідомлялося, що НПЗП зменшують ефективність внутрішньоматкових засобів, але дані потребують подальшого підтвердження.

Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.

*Літій.* Є дані щодо НПЗП підвищують рівень літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію). Одночасне застосування літію та НПЗП не рекомендовано. Необхідно 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. Тому не рекомендується супутнє застосування НПЗП пацієнтам, які проходять лікування високими дозами метотрексату (більше 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також, якщо пацієнти проходять лікування низькими дозами метотрексату, особливо це стосується пацієнтів із порушеннями функції нирок. У випадку, коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід бути обережним у випадку, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазманий рівень метотрексату може підвищитися та посилити токсичність. Незважаючи на те, що фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнає впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід враховувати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. розділ «Побічні реакції»).

*Пеметрексед.* Коли потрібне супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам з кліренсом креатиніну від 45 до 79 мл/хв, прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

У пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл/хв) дози 15 мг мелоксикаму можуть зменшити елімінацію пеметрекседу, а отже збільшити частоту виникнення побічних реакцій, пов'язаних із пеметрекседом. Таким чином, слід обережно призначати 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл / хв).

Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику мелоксикаму.

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

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

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

Мелоксикам майже повністю руйнується внаслідок печінкового метаболізму, приблизно дві третини якого відбуваються шляхом зв'язування з цитохромом (СYP) P450 (основний шлях — СYP 2C9 і допоміжний шлях — СYP 3A4) та одна третя — іншими шляхами, наприклад шляхом пероксидазного окиснення.

Можлива фармакокінетична взаємодія мелоксикаму та інших препаратів, які явно пригнічують або метаболізуються СYP 2C9 та/або СYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої СYP 2C9, можна очікувати у разі поєднання 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.

Клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії мелоксикаму з антацидами, циметидином, дигоксином при одночасному прийомі не виявлено.

### ***Особливості застосування.***

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів.

Рекомендовану максимальну добову дозу не можна перевищувати у випадку 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 підходить для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.

За відсутності покращення після декількох днів клінічні переваги лікування слід повторно оцінити.

Слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Враховувати можливість прояву рецидиву у пацієнтів, які застосовували мелоксикам, та у пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

### ***Шлунково-кишкові порушення.***

Як і при застосуванні інших НПЗП, при застосуванні препарату потрібно уважно слідкувати за станом пацієнтів зі шлунково-кишковими захворюваннями і тими, хто приймає антикоагулянти. Заборонено призначати мелоксикам при наявності пептичної виразки або шлунково-кишкової кровотечі.

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні шлунково-кишкові кровотечі, виразка або перфорація можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування за наявності чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі. Найсерйозніші наслідки спостерігали у людей літнього віку.

Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації шлунка вище при збільшенні дози НПЗП у пацієнтів з обтяженим виразковим анамнезом, особливо якщо наявні ускладнення кровотечею або перфорацією, та у людей літнього віку. Ці пацієнти повинні почати лікування з найменшої доступної дози. Для таких пацієнтів слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (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.

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.

Застосування мелоксикаму не рекомендується при одночасному застосуванні лікарських засобів, що підвищують ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарину як радикальної терапії або в геріатричній практиці, антикоагулянтів, таких як варфарин, або інших НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг — разова доза або  $\geq 3$  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 (зокрема Ревмоксикам®), можуть мати підвищення значень одного або кількох печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть зникати при продовженні лікування. Помітні підвищення рівня АЛТ [аланінамінотрансферази] або АСТ [аспартатамінотрансферази] (приблизно у три та більше рази вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Додатково повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включно із жовтяницею та блискавичним летальним гепатитом, некрозом печінки та печінковою недостатністю, часом із летальним наслідком.

Стан пацієнтів із симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію, а також пацієнтів, у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії лікарським засобом Ревмоксикам®. Якщо клінічні ознаки та симптоми співвідносні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинофілія, висипання та інші), то застосування лікарського засобу Ревмоксикам® слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення.*

Пацієнтам 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.

Для 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) дещо підвищує ризик судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику при застосуванні мелоксикаму.

Пацієнтам із 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 для початку довготривалого лікування пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління.

НПЗП можуть збільшувати ризик появи серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. При збільшенні тривалості лікування цей ризик може зростати. Такий ризик може збільшуватись у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або із факторами ризику розвитку таких захворювань.

#### *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. Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігався на початку лікування, при цьому в більшості випадків такі реакції з'являлися протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипань, уражень слизових оболонок або інших ознак підвищеної чутливості необхідно припинити застосування мелоксикаму.

Через можливість виникнення побічних ефектів з боку шкіри та слизових оболонок слід звертати особливу увагу на появу таких симптомів. При появі побічних ефектів лікування мелоксикамом слід припинити.

Якщо у пацієнта виявили синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму, використання цього препарату ніколи не можна відновлювати у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму. Мелоксикам не слід повторно призначати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип пов'язаний із застосуванням мелоксикаму.

Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

#### *Анафілактичні реакції.*

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на 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 ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

#### *Функціональна ниркова недостатність.*

НПЗП шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект є дозозалежним. На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельний контроль ниркової функції, зокрема об'єму діурезу, у пацієнтів із такими факторами ризику: літній вік; супутне



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 бали  $\geq 10$  за класифікацією Чайлда — П'ю).

У поодиноких випадках НПЗП можуть призводити до інтерстиціального нефриту, гломерулонефриту, ренального медулярного некрозу або до розвитку нефротичного синдрому.

Доза мелоксикаму для пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг (у вигляді таблеток). Для хворих із незначними або помірними ренальними порушеннями дозу можна не знижувати (кліренс креатиніну  $\geq 25$  мл/хв).

#### *Параметри печінки та функція нирок.*

При лікуванні більшістю НПЗП, зокрема мелоксикамом, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, а також виникнення інших відхилень лабораторних показників. Здебільшого ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. У разі значних або стійких відхилень застосування мелоксикаму слід припинити та провести контрольні тести.

#### *Затримка натрію, калію та води.*

НПЗП можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичний ефект діуретиків, що може спричинити або посилити серцеві порушення або артеріальну гіпертензію. Таким пацієнтам рекомендується проведення клінічного моніторингу.

Крім того, можливе зменшення ефекту антигіпертензивних препаратів. Внаслідок цього у схильних хворих може виникнути набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Таким чином, необхідний клінічний моніторинг пацієнтів групи ризику.

#### *Гіперкаліємія.*

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

#### *Комбінація з пеметрекседом.*

Коли потрібне супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам із легкою та помірною нирковою недостатністю, 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 попередження та заходи безпеки.*

Побічні реакції часто гірше переносять пацієнти літнього віку, слабкі або ослаблені хворі, які потребують ретельного нагляду. При лікуванні НПЗП, зокрема мелоксикамом, 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 при застосуванні 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.

### *Маскування запалення та гарячки.*

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

Застосування мелоксикаму, як і інших лікарських засобів, що інгібують синтез циклооксигенази/простагландинів, може негативно впливати на репродуктивну функцію, тому не рекомендований жінкам, які намагаються завагітніти. Для жінок, які планують завагітніти або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення прийому мелоксикаму.

### *Лікування кортикостероїдами.*

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

### *Гематологічні ефекти.*

У пацієнтів, які отримують НПЗП, зокрема Ревмоксикам<sup>®</sup>, може спостерігатися анемія. Це може бути пов'язано з затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження чи макроскопічною кровотечею або неповністю описаним впливом на еритропоез. У разі довготривалого лікування НПЗП, включаючи Ревмоксикам<sup>®</sup>, слід контролювати рівень гемоглобіну або гемокрит, якщо наявні симптоми та ознаки анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів і 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 Ревмоксикам<sup>®</sup> і у яких можливі побічні впливи на функцію тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, а також стан пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

### *Застосування пацієнтам з астмою.*

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринову астму. Застосування аспірину у пацієнтів з аспіриновою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між аспірином і іншими НПЗП Ревмоксикам<sup>®</sup> не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, та слід обережно призначати пацієнтам із наявною астмою.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Ревмоксикам® протипоказаний під час III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

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 гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

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. Тому під час I та II триместру вагітності мелоксикам призначають у разі крайньої необхідності. Якщо мелоксикам застосовує жінка, яка планує вагітність, або вагітна протягом I та II триместру вагітності, доза повинна бути найменшою, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня.

Застосування лікарського засобу Ревмоксикам® слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

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

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення роботи нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідроамніоном (див. вище).

Можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:

- можливе продовження часу кровотечі, протиагрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

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

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

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

Спеціальних досліджень щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами немає. На основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, можна припустити, що мелоксикам не впливатиме або матиме незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких після застосування препарату виникали розлади функції зору, зокрема 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.***

Застосовувати дорослим і дітям віком від 16 років:

*Загострення остеоартрозу (у разі недостатнього клінічного ефекту застосування мелоксикаму в дозі 7,5 мг/добу):* 15 мг/добу (1 супозиторій).

*Ревматоїдний артрит:* 15 мг/добу (1 супозиторій).

*Анкілозивний спондиліт:* 15 мг/добу (1 супозиторій).

Максимально рекомендована добова доза мелоксикаму для дорослих становить 15 мг.

Оскільки зі збільшенням дози і продовженням тривалості лікування підвищується ризик виникнення побічних реакцій, необхідно застосовувати найменшу ефективну добову дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

При комбінованому призначенні різних форм препаратів мелоксикаму (капсули, таблетки, супозиторії, розчин) загальна добова доза його не повинна перевищувати 15 мг.

*Діти.* Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 16 років.

### ***Передозування.***

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

*Лікування:* відміна препарату, промивання прямої кишки, симптоматична терапія. Специфічного антидоту немає. При проведенні клінічного випробування продемонстровано

прискорене видалення мелоксикаму на тлі прийому холестираміну перорально по 4 г 3 рази на добу.

### ***Побічні реакції.***

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

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) певною мірою підвищує ризик судинних тромботичних явищ (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

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

Також при застосуванні НПЗП повідомляли про тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведено небажані реакції, які спостерігали у 27 клінічних дослідженнях з тривалістю лікування не менше 14 днів.

Також включені небажані реакції, виявлені під час післяреєстраційного досвіду застосування.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи диференційну лейкоцитарну формулу), лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія. Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу.

Однотимний прийом потенційно мієлотоксичного препарату, особливо метотрексату, може призвести до виникнення цитопенії.

*З боку імунної системи:* анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція та інші алергічні реакції негайного типу, включаючи шок.

*З боку психіки:* сплутаність свідомості, дезорієнтація, зміна настрою, нічні жахи, безсоння.

*З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, головний біль.

*З боку органів зору:* розлади функції зору, що включають нечіткість зору, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго, шум у вухах.

*З боку серця:* відчуття серцебиття.

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

*З боку судин:* підвищення артеріального тиску, гіперемія, припливи.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* бронхіальна астма у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗП, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:* шлунково-кишкова перфорація, прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, гастродуоденальна виразка, коліт, гастрит, езофагіт, стоматит, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, відрижка.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразкування або перфорація можуть бути потенційно летальними.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, порушення біохімічних показників функції печінки (наприклад, підвищення рівня трансаміназ або білірубіну), жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, поліморфна еритема, висипання, кропив'янка, фотосенсибілізація, свербіж, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку сечовидільної системи:* затримка натрію та води (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), гіперкаліємія, гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки крові), інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

Застосування НПЗП може супроводжуватися розладами сечовипускання, включаючи гостру затримку сечі.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* жіноче безпліддя, затримка овуляції.

*Загальні порушення та порушення у місці введення:* набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок, печіння, свербіж в аноректальній ділянці, грипоподібні симптоми.

*З боку опорно-рухової системи:* артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані з суглобами.

*Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.*

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

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

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

### **Термін придатності.**

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 5 супозиторіїв у блістері. По 1 блістеру у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

**Заявник.** АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.