ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОКСИДОЛ

(LOXIDOL)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: жовтий із зеленуватим відтінком прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мелоксикам – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із групи оксикамів із протизапальними, аналгетичними та жарознижувальними властивостями.

Мелоксикам 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.

Мелоксикам повністю абсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції. Відносна біодоступність

порівняно з такою при пероральному застосуванні – 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 у плазмі крові 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 %). Проникає в синовіальну рідину, де його концентрація у половину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому становить 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 із коефіцієнтом відхилення від 11 до 32 %.

Метаболізм.

Мелоксикам підлягає екстенсивному метаболізму 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 % застосованої 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 становить 13–25 годин залежно від способу застосування (перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно). Плазмовий кліренс становить приблизно 7–12 мл/хв після одноразової 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 пацієнтів.

Пацієнти з печінковою/нирковою недостатністю.

Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня тяжкості суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. Пацієнти з помірним ступенем ниркової недостатності мали значно вищий загальний кліренс. Знижене зв'язування з білками плазми крові спостерігалося у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. При термінальній нирковій недостатності збільшення об'єму розподілу може призвести до збільшення концентрації вільного мелоксикаму. 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 пацієнток літнього віку значення AUC вищі і період напіввиведення довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній плазмовий кліренс у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших компонентів лікарського засобу або до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота.

· Наявність в анамнезі симптомів підвищеної чутливості (включаючи симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янку) до ацетилсаліцилової кислоти та до НПЗЗ.

· Рецидивуюча виразкова хвороба/кровотечі в активній формі або рецидиви в анамнезі (два або більше виражених епізоди виразкової хвороби чи кровотечі).

· Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана із попередньою терапією НПЗЗ в анамнезі.

· Шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові.

· Тяжка серцева, печінкова, ниркова недостатність (без застосування діалізу).

· Лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (КШ).

- Розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів (протипоказання пов'язані зі шляхом застосування).
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Дитячий вік до 18 років.

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, НПЗЗ, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), 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 одночасно з мелоксикамом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші НПЗЗ та ацетилсаліцилова кислота.

Можливе посилення токсичності НПЗЗ. Одночасне застосування з іншими НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у протизапальних дозах ≥500 мг за один прийом або ≥3 г загальної добової дози, не рекомендується.

Кортикостероїди (наприклад, глюкокортикоїди).

Можливе підвищення ризику кровотечі або появи виразок у травному тракті. Одночасне застосування цих засобів слід здійснювати з обережністю.

Антикоагулянти або гепарин.

Значне підвищення ризику кровотечі 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 геріатричній 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, які 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.

Можливе підвищення ризику кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Можливе підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори АПФ та АРА II.

НПЗЗ 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 з порушеннями функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або АРА II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Одночасне застосування цих лікарських засобів слід здійснювати з

обережністю. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати функцію нирок після початку одночасного застосування та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, бета-адреноблокатори).

Можливе зниження антигіпертензивного ефекту (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

Інгібітори кальциневрину (наприклад, циклоспорин, такролімус).

Можливе посилення нефротоксичності (внаслідок медіації ефектів ниркових простагландинів). У разі одночасного застосування цих лікарських засобів рекомендується ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

Деферасірокс.

Можливе підвищення ризику шлунково-кишкових побічних реакцій. Одночасне застосування цих лікарських засобів слід здійснювати з обережністю.

Фармакокінетичні взаємодії.

Літій.

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.

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 плазмовий 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.

Можливе зменшення елімінації пеметрекседу та збільшення частоти виникнення побічних реакцій, пов’язаних із пеметрекседом. Пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥80 мл/хв) одночасне застосування такої комбінації (мелоксикам у дозі 15 мг) слід здійснювати з обережністю. Пацієнтам з 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. 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.

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

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 застосуванні 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). Оскільки така взаємодія може призвести до підвищення рівня цих лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові, у разі їх одночасного застосування слід ретельно контролювати пацієнтів щодо розвитку гіпоглікемії.

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

Діти.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

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

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

Мелоксикам не застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.

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

Необхідно звернути увагу на наявність езофагіту, гастриту та/або пептичної виразки в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Також слід постійно враховувати можливий прояв рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

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 вищий при збільшенні дози НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, 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 одночасного 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.

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 ≥500 мг за один прийом або ≥3 г загальної добової дози, застосування мелоксикаму не рекомендується.

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

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

Вплив на печінку.

До 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗЗ (включаючи мелоксикам), можуть мати підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незміненими або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітні підвищення АЛТ або 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 зі симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію або у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж застосування лікарського засобу. Якщо клінічні ознаки та

симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання), то застосування лікарського засобу слід припинити.

Вплив на серцево-судинну систему.

За пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельний нагляд, оскільки при застосуванні НПЗЗ спостерігалися затримка рідини та набряк.

Пацієнтам із факторами ризику рекомендується клінічний нагляд артеріального тиску на початку застосування, особливо на початку курсу лікування мелоксикамом.

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають змогу припустити, що застосування деяких НПЗЗ (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов’язане з невеликим підвищеним ризиком судинних тромботичних явищ (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферичним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після ретельного аналізу. Подібний аналіз необхідний до початку довготривалого лікування пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

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.

Вплив на шкіру.

При застосуванні 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 реакцією шкіри. Якщо у пацієнта наявні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірний висип, що прогресує 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 ніколи відновлювати у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму.

Лікарський засіб не слід повторно застосовувати 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 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 риніти 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 анафілактоїдної реакції.

Вплив на параметри функції печінки та нирок.

Як і при застосуванні більшості НПЗЗ, описані поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ та білірубіну плазми крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення креатиніну та азоту сечовини плазми 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 є дозозалежним. На початку застосування або після збільшення дози лікарського засобу рекомендується ретельне спостереження діурезу та функції нирок для пацієнтів із такими факторами ризику: літній вік; одночасне застосування з інгібіторами АПФ, АРА II, сартанами, діуретиками; гіповолемія (будь-якого генезу); застійна серцева недостатність; ниркова недостатність; нефротичний синдром; люпус-нефропатія; тяжкий ступінь печінкової дисфункції (плазмовий альбумін <25 г/л або ≥10 г/л за класифікацією Чайлда-П'ю).

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

Доза мелоксикаму для пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну більше 25 мл/хв).

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

Гіперкаліємія.

Під час застосування мелоксикаму можливий розвиток гіперкаліємії, яку може спричиняти

цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках на регулярній основі потрібно проводити контроль рівня калію у плазмі крові.

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 дні 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 переносять пацієнти літнього віку, слабкі або ослаблені хворі, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗЗ, лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, в яких більш імовірне 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»).

Маскування симптомів інфекційних захворювань.

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

Реакції у місці введення.

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

Вплив на фертильність.

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

Маскування запалення та гарячки.

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

Лікування кортикостероїдами.

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

Гематологічні реакції.

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗЗ, включаючи мелоксикам. Це може бути пов’язано із 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, короткочасний 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.

Застосування пацієнтам з наявною астмою.

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринчутливу астму. Застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) у таких пацієнтів асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗЗ лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти, та слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною астмою.

Застереження, пов'язані з допоміжними речовинами.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона та 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 збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування мелоксикаму може спричинити олігогідрамніоз внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування.

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

Допологовий моніторинг олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня.

Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніоз або звуження артеріальної протоки.

При застосуванні у III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати для плода ризик:

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

· порушення функції нирок, що може розвинутися у ниркову недостатність з олігогідроамніоном (див. вище);

можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:

· подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект навіть при дуже низьких дозах;

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

Тому лікарський засіб протипоказаний у III триместрі вагітності.

Період годування груддю.

Хоча конкретних даних щодо мелоксикаму немає, про НПЗЗ відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати жінкам у період годування 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 лікарського засобу.

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, можна припустити, що мелоксикам не впливає або має незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для внутрішньом’язового застосування.

Дозування.

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

Не перевищувати дозу 15 мг на добу.

Лікування повинно обмежуватися 1 ін’єкцією на початку застосування з максимальною тривалістю до 2–3 діб в обґрунтованих виняткових випадках (наприклад, коли пероральний та ректальний 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 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 розпочинати лікування зі 7,5 мг на добу (половина ампули 1,5 мл) (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, 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. Щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю без застосування діалізу див. розділ «Протипоказання».

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Спосіб застосування.

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

Передозування.

Симптоми.

Симптоми гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежуються сонливістю, летаргією, 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 можуть спостерігатися при передозуванні.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Дослідження показали прискорення виведення мелоксикаму шляхом прийому 4 г 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, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Більшість побічних реакцій, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Може спостерігатися пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Під час 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: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, < 1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥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; дуже рідко – агранулоцитоз (див. «Окремі серйозні та/або часті побічні реакції»).

З боку імунної системи:

нечасто – алергічні реакції (крім анафілактичних або анафілактоїдних); частота невідома – анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок.

З боку психіки:

рідко – зміна настрою, жахливі сновидіння; 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 – вертиго; рідко – дзвін у вухах.

З боку серця:

рідко – відчуття серцебиття.

У зв'язку із застосуванням НПЗЗ також повідомляли про серцеву недостатність.

З боку судинної системи:

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

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

З боку травного тракту:

дуже часто – гастроінтестинальні порушення, такі як 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.

Пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча 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 рівня трансаміназ або білірубіну); дуже рідко – гепатит; частота невідома – жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри та 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 фотосенсибілізації, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи:

нечасто – затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»), порушення показників функції нирок (підвищення рівня креатиніну та/або сечовини у плазмі крові); дуже рідко – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів групи підвищеного 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.

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

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

З боку організму в цілому та реакції у місці введення:

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

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.

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

Побічні реакції, які раніше не спостерігалися при застосуванні мелоксикаму, але характерні для інших препаратів цієї фармакотерапевтичної групи.

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 співвідношенням користі/ризику при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Через можливу несумісність лікарський засіб не можна змішувати з іншими препаратами в одному шприці.

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.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія/

S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

м. Отопень, вул. Ероілор № 1А, 075100, округ Ілфов/

Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.