ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОКСИДОЛ

(LOXIDOL)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

1 таблетка містить мелоксикаму 15 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію цитрат; лактоза, моногідрат; кросповідон; повідон К30; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі плоскі таблетки світло-жовтого кольору з гравіюванням «LOX 15» на одній стороні.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. 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.

При пероральному застосуванні у терапевтичних дозах мелоксикам проявляє лінійну

фармакокінетику.

Абсорбція

Мелоксикам майже повністю всмоктується у травному тракті. Абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні становить 90 %. Одночасне вживання їжі або застосування неорганічних антацидів не впливає на його абсорбцію.

Після одноразового перорального прийому мелоксикаму найвищий рівень у плазмі крові досягається через 5-6 годин. Після повторного прийому стан рівноваги досягається через 3-5 днів від початку його прийому.

У разі прийому перорально 15 мг мелоксикаму 1 раз на добу у стаціонарному режимі концентрація у плазмі крові сягає 0,8-2,0 мг/л (15 мг) (C_{min}-C_{max}). Середні концентрації мелоксикаму у плазмі крові в стабільному стані при пероральному застосуванні досягаються протягом 5-6 годин.

Розподіл

Мелоксикам має високий ступінь зв’язування з білками плазми крові, переважно з альбуміном (99 %). Мелоксикам потрапляє до синовіальної рідини. При цьому концентрація в ній дорівнює половині концентрації у плазмі крові.

Об’єм розподілу після багаторазового застосування пероральних доз становить у середньому 16 л і показує індивідуальні відхилення у межах 11-32 %.

Метаболізм

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* дають можливість припустити, що CYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як ізоензими CYP 3A4 сприяють меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Виведення

Виведення мелоксикаму відбувається в основному у формі метаболітів у рівних частинах зі сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна кількість виділяється зі сечею. Період напіввиведення змінюється від 13 до 25 годин після перорального, внутрішньом’язового та внутрішньовенного застосування. Плазмовий кліренс становить приблизно 7-12 мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієнтів літнього віку жіночої статі значення площі

під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) вищі і період напіввиведення довший порівняно з такими у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми крові у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців.

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 (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу.
- Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, 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).
- III триместр вагітності.
- Дитячий вік до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризики, пов'язані з гіперкаліємією

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть спричинити гіперкаліємію: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, (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 нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та ацетилсаліцилова кислота. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту 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. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування НПЗЗ та антикоагулянтів або гепарину в геріатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості застосування»).

В інших випадках (наприклад, при профілактичних дозах) застосування гепарину потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч. Необхідний ретельний контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), якщо доведена неможливість уникнення даної комбінації.

Тромболітичні та протиагрегаційні 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. НПЗЗ можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів з порушеннями функції нирок (наприклад, пацієнти з дегідратацією або пацієнти літнього віку з порушеннями функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензину II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого порушення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також контролювати функцію нирок після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, бета-адреноблокатори). Як і для нижчезазначених лікарських засобів, можливе зниження антигіпертензивного ефекту бета-блокаторів (внаслідок пригнічення простагландинів зі судинорозширювальним ефектом).

Інгібітори кальциневрину (наприклад, циклоспорин, такролімус). Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може посилюватися НПЗЗ внаслідок 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 НПЗЗ, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), які можуть досягнути токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗЗ 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. НПЗЗ можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі крові. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗЗ пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗЗ і метотрексату слід враховувати також пацієнтам з низькою дозою метотрексату, зокрема пацієнтам із порушеннями функції нирок. У разі, коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Необхідно дотримуватися обережності, коли 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 супутнього лікування мелоксикамом, вважають, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗЗ (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пеметрексед. При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам із 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 необхідно 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.

Для пацієнтів з 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 з пеметрекседом. Таким чином, слід виявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв).

Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику

мелоксикаму

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

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. Взаємодію, опосередковану 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 лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглінід, потрібно 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 можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду лікування, необхідного для контролю захворювання.

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. Слід 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 застосування лікарського засобу клінічні переваги лікування слід повторно оцінити.

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

Необхідно 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.

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

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

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 потрібно розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як мізопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики (див. інформацію, наведену нижче, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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»).

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.

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. Помітне підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у 3 та більше разів вище норми) спостерігалося 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 терапії лікарським засобом. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання та інші), то застосування лікарського засобу слід припинити.

Вплив на серцево-судинну систему

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

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

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій 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).

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.

Застосування лікарського засобу Локсидол може збільшити ризик серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть мати летальний наслідок. Збільшення ризику пов’язано з тривалістю застосування. Пацієнти зі 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 проінформовувати 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 лікування. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких препаратів, що можуть спричинити тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. З цим пов’язаний кращий прогноз при тяжких ураженнях шкіри. Якщо у пацієнта виявили синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму, його застосування не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму.

Лікарський засіб Локсидол не слід повторно застосовувати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип, пов'язаний зі 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 риніт з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

Вплив на параметри функції печінки та нирок

Як і при лікуванні більшістю НПЗЗ, описані поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ та білірубіну у плазмі крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення креатиніну в плазмі крові та азоту сечовини крові, та інші відхилення лабораторних показників. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При значному або стійкому підтвердженні таких відхилень застосування лікарського засобу слід припинити та провести контрольні тести.

Вплив на нирки

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

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

На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельне спостереження діурезу та функції нирок для пацієнтів із такими факторами ризику: літній вік; супутнє 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).

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

Гіперкаліємія

Також можливий розвиток гіперкаліємії, яку може спричинити цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію. У таких випадках потрібно регулярно проводити контроль рівня калію у плазмі крові.

Гематологічні реакції

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗЗ, включаючи мелоксикам. Це може бути пов'язано із затримкою рідини, шлунково-кишковою (прихованою або макроскопічною), або неповністю описаним впливом на еритропоез. При довготривалому застосуванні лікарського засобу слід контролювати гемоглобін або гемокрит, 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 мелоксикаму слід ретельно контролювати стан пацієнтів, у яких можливий побічний вплив щодо змін у функції тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, або пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

Комбінація з пеметрекседом

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю, які отримують пеметрексед, лікування мелоксикамом потрібно призупинити принаймні на 5 діб до введення пеметрекседу, в день введення і щонайменше на 2 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 Локсидол 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 мелоксикаму, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними.

Пацієнти з наявною астмою

Пацієнти з астмою можуть мати аспірин-чутливу 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.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Локсидол містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або

синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Лікарський засіб також містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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 прийому лікарського засобу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

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 Локсидол 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.

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 застосування лікарського засобу жінкам у період годування груддю не рекомендується.

Фертильність

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

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

Спеціальних досліджень щодо впливу мелоксикаму на здатність керувати автомобілем або працювати з 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 автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Загальну добову кількість лікарського засобу слід застосовувати разово.

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»). Слід періодично оцінювати потребу пацієнта в симптоматичному полегшенні та відповідь на лікування.

Загострення остеоартрозу:

7,5 мг на добу (застосовувати інші лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням). Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг на добу.

Ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт:

15 мг на добу (1 таблетка).

Також див. розділ «Особливі категорії пацієнтів», наведений нижче.

Згідно з терапевтичним ефектом дозу можна зменшити до 7,5 мг на добу (застосовувати інші

лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням).

НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ ДОЗУ 15 мг на добу.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Рекомендована доза для довготривалого лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу (застосовувати інші лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням) (також див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій» і розділ «Особливості застосування»).

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

Пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, лікування слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу (застосовувати інші лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням).

Ниркова недостатність

Цей лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, які не перебувають на гемодіалізі (див. розділ «Протипоказання»).

Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг на добу (застосовувати інші лікарські форми мелоксикаму з відповідним дозуванням). 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 з тяжкою печінковою недостатністю див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Локсидол, таблетки по 15 мг, слід застосовувати, запиваючи водою або іншою рідиною, під час вживання їжі.

Діти.

Лікарський засіб Локсидол, таблетки по 15 мг, протипоказаний дітям віком до 16 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»). Після застосування спостерігалися нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, абдомінальний біль, мелена, блювання кров’ю, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). З меншою частотою спостерігався гастрит.

Повідомляли про тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: 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.

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

З боку імунної системи:

нечасто – алергічні реакції (окрім 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 зі 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; невідомо – реакції фотосенсибілізації, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи:

нечасто – затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), порушення показників функцій 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»); невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

невідомо – жіноче безпліддя, затримка овуляції.

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

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

Загальні порушення:

нечасто – набряки, включаючи набряки нижніх кінцівок; невідомо – грипоподібні симптоми.

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції

Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу у пацієнтів, які застосовували мелоксикам та іншими 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 є характерними для інших препаратів цієї фармакотерапевтичної групи

Органічне ниркове ураження, що, імовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: повідомлялося про 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.

4 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.