

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

**РЕВМАЛГІН**

**(REUMALGIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* meloxicam;

1 супозиторій містить мелоксикаму у перерахуванні на 100 % суху речовину 15 мг;

*допоміжні речовини:* твердий жир, олія рицинова поліетоксильована гідрогенізована.

**Лікарська форма.** Супозиторії ректальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* гладенькі супозиторії жовтувато-зеленого кольору. На поздовжньому розрізі відсутні крапління, допускається наявність воронкоподібного заглиблення та повітряного стрижня.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що чинить протизапальну, аналгетичну та жарознижувальну дію. Мелоксикам демонструє високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Загальний механізм перелічених ефектів може полягати у здатності мелоксикаму інгібувати біосинтез простагландинів – медіаторів запалення.

Безпечніший механізм дії мелоксикаму пов'язаний із селективним інгібуванням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з циклооксигеназою-1 (ЦОГ-1). Терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 призводить до побічних ефектів з боку шлунка та нирок.

Селективність інгібування ЦОГ-2 мелоксикамом підтверджена багатьма дослідниками як *in vitro*, так і *ex vivo*. Мелоксикам (15 мг) переважно інгібує ЦОГ-2 *ex vivo*, що підтверджується великим інгібуванням продукування PGE<sub>2</sub> у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом

порівняно з продукуванням тромбосану у згорнутій крові (ЦОГ-1). Ці ефекти дозозалежні. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів або на час кровотечі при застосуванні рекомендованих доз *ex vivo*, тоді як індометацин, диклофенак, ібупрофен і напроксен значно інгібують агрегацію тромбоцитів і подовжують кровотечу.

В клінічних дослідженнях встановили низьку частоту шлунково-кишкових побічних явищ (перфорації, утворення виразок і кровотечі) при застосуванні рекомендованих доз мелоксикаму порівняно зі стандартними дозами інших НПЗП.

#### *Фармакокінетика.*

Мелоксикам добре абсорбується з травного тракту, що відображається у високій абсолютній біодоступності (89 %).

При застосуванні разової дози супозиторіїв максимальна концентрація мелоксикаму у плазмі крові досягається через 5–6 годин.

Стабільні концентрації досягаються на 3–5-ту добу.

Одноразове застосування добової дози 15 мг зумовлює концентрацію препарату у плазмі крові з відносно невеликими коливаннями між максимальною і мінімальною її точкою у межах від 0,8–2 мкг/мл ( $C_{\min}$  і  $C_{\max}$  у стабільній рівноважній концентрації).

Максимальна стабільна рівноважна концентрація у плазмі крові після застосування супозиторіїв досягається приблизно через 5 годин.

Безперервне лікування протягом тривалого періоду (наприклад протягом 6 місяців) не призводило до змін фармакокінетичних параметрів порівняно з параметрами після 2 тижнів застосування мелоксикаму у дозі 15 мг на добу. Будь-які зміни є також малоймовірними і при тривалості лікування більше 6 місяців.

*Розподіл.* У плазмі крові понад 99 % зв'язується з білками плазми (переважно з альбуміном). Мелоксикам проникає у синовіальну рідину в концентрації, приблизно вдвічі меншій, ніж у плазмі крові.

Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л. Індивідуальні відхилення становлять 30–40 %.

*Біотрансформація.* Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці. Мелоксикам майже повністю метаболізується до чотирьох фармакологічно неактивних метаболітів. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % від величини дози), формується шляхом окиснення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, який також виділяється в меншій мірі (9 % від величини дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як CYP3A4 ізоензимами відіграють меншу роль. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

*Виведення.* Екскреція мелоксикаму переважно у формі метаболітів визначається в однаковій кількості у сечі та калі. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому вигляді з калом, тоді як тільки сліди незмінених складових виділяються із сечею. Період напіввиведення становить приблизно 20 годин.

Плазмовий кліренс становить 8 мл/хв.

### Особливі категорії пацієнтів.

#### *Печінкова та ниркова недостатність.*

Печінкова або ниркова недостатність суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. При термінальній нирковій недостатності зростання об'єму розподілу може призвести до підвищення концентрації вільного мелоксикаму.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Середній плазмовий кліренс у стабільній рівноважній концентрації у пацієнтів літнього віку був дещо нижчим, ніж у молодих.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Симптоматичне лікування:

- больового синдрому при остеоартритах (артрозах, дегенеративних захворюваннях суглобів);
- ревматоїдних артритів;
- анкілозивних спондилітів.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, аспірин. Мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому аспірину чи інших НПЗП;
- вагітність та період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- дитячий вік (до 18 років);
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП, в анамнезі;
- проктит в анамнезі та ректальна кровотеча;
- активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі);
- запальне захворювання товстого кишечника в активній формі (хвороба Крона або виразковий коліт);
- тяжка печінкова недостатність;

- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові;
- інші порушення гемостазу або супутня терапія антикоагулянтами;
- тяжка серцева недостатність;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні.

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

Дослідження щодо взаємодії проводили лише з участю дорослих.

*Ризики, пов'язані з гіперкаліємією.*

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати, (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 препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози.

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

*Антикоагулянти або гепарин.* Значно підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки. НПЗП можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування НПЗП та антикоагулянтів або гепарину в геріатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості застосування»).

В інших випадках (наприклад, при прийомі в профілактичних дозах) застосування гепарину потребує обережності через підвищений ризик кровотеч. Необхідний ретельний контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення), якщо доведена неможливість уникнення такої комбінації.

*Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби.* Підвищений ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової

оболонки.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.* Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

*Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II.* НПЗП можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, пацієнти з дегідратацією або пацієнти літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензину II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати ниркову функцію 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 із судинорозширювальним ефектом).

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

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

*Деферасірокс.*

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

*Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.*

*Літій.* Є дані щодо НПЗП, які підвищують концентрацію літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), що може досягти токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗП не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо комбінована терапія необхідна, слід ретельно контролювати вміст літію у плазмі крові на початку лікування, при підборі дози та при припиненні лікування мелоксикамом.

*Метотрексат.* НПЗП можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі крові. З цієї причини не рекомендується супутнє застосування НПЗП пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також пацієнтам, які отримують низьку дозу метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У разі коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазматичний рівень метотрексату може підвищитися та посилити токсичність. Хоча

фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

*Пеметрексед.* При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв) прийом мелоксикаму слід призупинити за 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, стан пацієнтів потрібно 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 з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл/хв) доза 15 мг мелоксикаму може 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 пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  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  $13 \pm 3$  годин. 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 виводиться за рахунок метаболізму в печінці, який приблизно на дві третини опосередкований ферментами цитохрому (СYP) P450 (основний шлях – СYP 2C9 та допоміжний шлях СYP 3A4) і на одну третину – іншими шляхами, наприклад шляхом пероксидазного окислення. Слід брати до уваги можливість фармакокінетичних взаємодій при одночасному введенні мелоксикаму і лікарських засобів, які явно пригнічують або метаболізуються СYP 2C9 та/або СYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої СYP 2C9, можна очікувати в комбінації з такими лікарськими засобами, як пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглілід); ця взаємодія може призвести до підвищення рівня цих засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглілід, слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

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

## **Особливості застосування.**

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (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 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, що потребують полегшення гострого болю.

У разі 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 вилікування перед початком терапії мелоксикамом. Слід постійно мати на увазі можливість прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

#### *Шлунково-кишкові порушення.*

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні випадки шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування при наявності або без попередніх симптомів чи серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації вищий при підвищенні дози НПЗП у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам слід розпочинати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози аспірину або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики (див. інформацію, наведену нижче, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарин як радикальну терапію або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин, або інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози, застосування мелоксикаму не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які застосовують мелоксикам, слід відмінити лікування цим препаратом.

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

#### *Порушення з боку печінки.*

До 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗП (включаючи мелоксикам), можуть мати підвищені значення одного або кількох печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть

прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітні підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у три та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Додатково повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них з летальним наслідком.

Пацієнтів із симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію та тих, у кого спостерігалися відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії мелоксикамом. Якщо клінічні ознаки та симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинофілія, висипання та інші), то застосування мелоксикаму слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення.*

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

Для пацієнтів із факторами ризику рекомендується клінічний нагляд 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) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам з 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 з факторами ризику серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

НПЗП можуть збільшити ризик появи серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть мати летальний наслідок. Цей ризик збільшується при тривалому застосуванні препарату, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань. *Порушення з боку шкіри.*

Повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри, такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, при застосуванні мелоксикаму. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми тяжких уражень і уважно стежити за реакціями шкіри. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування. Якщо у пацієнта присутні симптоми або ознаки синдрому Стівенса – Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірний висип, що прогресує часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), потрібно припинити лікування мелоксикамом. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких препаратів, що можуть спричинити тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса – Джонсона, 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 терапії мелоксикамом, застосування препарату не можна відновлювати будь-коли 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 аспірину або інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

#### *Показники печінки та функція нирок.*

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня білірубину в сироватці крові або інших показників функції печінки, підвищення креатиніну в сироватці крові, 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 мелоксикаму слід припинити та провести контрольні тести.

#### *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 ретельне спостереження діурезу та ниркової функції у пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;
- супутнє застосування з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, сартанами, діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- гіповолемія (будь-якого генезу);
- застійна серцева недостатність;
- ниркова недостатність;
- нефротичний синдром;
- люпус нефропатія;
- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін  $< 25$  г/л або  $\geq 10$  за

класифікацією Чайлда – П'ю).

У поодиноких випадках НПЗП можуть призводити до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або до розвитку нефротичного синдрому.

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

*Затримка натрію, калію та води.*

НПЗП можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків. Крім того, можливе зниження антигіпертензивного ефекту гіпотензивних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Внаслідок цього у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

*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.*

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю, які отримують пеметрексед, лікування мелоксикамом потрібно призупинити принаймні за 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. Як і при лікуванні іншими НПЗП, потрібно бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. У пацієнтів літнього віку вища частота виникнення побічних реакцій на 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.

Застосування мелоксикаму 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 прийому мелоксикаму (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.*

РЕВМАЛГІН не може бути замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

### *Гематологічні ефекти.*

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

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть 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 мелоксикам та у яких можливі побічні ефекти у вигляді 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 аспірину у пацієнтів з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між аспірином та іншими НПЗП мелоксикам не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, та слід обережно призначати пацієнтам з наявною астмою.

### *Застосування у період вагітності або 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 мелоксикаму.

**Вагітність.** Мелоксикам протипоказаний у період вагітності.

Застосування мелоксикаму з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може спостерігатися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення застосування препарату. Крім того, після лікування у другому триместрі вагітності повідомлялося про випадки звуження артеріальної протоки у плода, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместрів вагітності мелоксикам не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. Якщо мелоксикам застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути у разі впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування мелоксикаму слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки у плода.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток

ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня, вад серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

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 роботи нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідроамніоном.

Можливі ризики в пізні терміни вагітності для матері та новонародженого:

- подовження 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.

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

Спеціальних досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами не проводилось. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, можна припустити, що мелоксикам схильний не впливати або мати незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем та роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Остеоартрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Ревматоїдні артрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Анкілозивні спондиліти: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Максимальна рекомендована добова доза мелоксикаму становить 15 мг.

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

При комбінованому застосуванні різних форм препарату (капсули, таблетки, супозиторії, суспензія або розчин для ін'єкцій) загальна добова доза мелоксикаму не повинна

перевищувати 15 мг.

*Діти.*

Препарат не застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років).

### ***Передозування.***

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

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовано симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорення виведення мелоксикаму шляхом прийому холестираміну перорально по 4 г 3 рази на добу.

### ***Побічні реакції.***

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

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

Більшість побічних ефектів, 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 лікарського засобу: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (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.

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

*З боку імунної системи:*

нечасто – алергічні реакції, окрім анафілактичних або анафілактоїдних;

невідомо – анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

*Психічні розлади:*

рідко – зміна настрою, нічні кошмари;

невідомо – сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

*З боку нервової системи:*

часто – головний біль;

нечасто – запаморочення, сонливість.

*З боку органів зору:*

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

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

нечасто – запаморочення;

рідко – дзвін у вухах.

*Кардіальні порушення:*

рідко – відчуття серцебиття.

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

*Судинні розлади:*

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

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

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

невідомо – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:*

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

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

рідко – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

дуже рідко – шлунково-кишкова перфорація.

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

невідомо – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:*

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

дуже рідко – гепатит;

невідомо – жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:*

нечасто – ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання;

рідко – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка;

дуже рідко – бульозний дерматит, мультиформна еритема;

невідомо – реакції фоточутливості, ексfolіативний 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»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки крові);

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

невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

*Загальні розлади та розлади у місці введення:*

нечасто – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок;

невідомо – грипоподібні симптоми.

*З боку опорно-рухової системи:*

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

*Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.*

Повідомлялося дуже рідко 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 загальноприйнято є характерними для інших сполук класу.*

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 супозиторіїв у стрипі. По 1 або 2 стрипи у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

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

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.