

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕДИКСИКАМ
(MEDIXICAM)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

1 ампула містить 15 мг мелоксикаму;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого із зеленим відтінком кольору, практично вільний від часток.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Медиксикам – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що виявляє протизапальний, анагетичний та антипіретичний ефект.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Мелоксикам повністю абсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції. Відносна біодоступність порівняно з такою при пероральному застосуванні становить майже 100 %. Тому корегувати дозу при переході від внутрішньом'язового до

перорального шляху застосування не потрібно. Після внутрішньом'язової ін'єкції 15 мг максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) становить приблизно 1,6-1,8 мкг/мл і досягається за 1-6 годин.

Розподіл. Мелоксикам дуже сильно зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном (99 %). Мелоксикам проникає в синовіальну рідину, де його концентрація наполовину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому становить 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, і показує індивідуальні відхилення в межах 7-20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 мг до 15 мг) становить 16 л із коефіцієнтом відхилення в межах від 11 % до 32 %.

Біотрансформація. Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці. У сечі було ідентифіковано чотири різні 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 CYP 3A4 ізоензимами відіграють меншу роль. Активність пероксидази, можливо, відповідальна за два інші метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Елімінація. 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 ($t_{1/2}$) становить від 13 до 25 годин залежно від способу застосування (перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного). Плазмовий кліренс становить приблизно 7-12 мл/хв після одноразової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

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

Особливі групи хворих

Пацієнти з печінковою/нирковою недостатністю. Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня суттєво не впливає на фармакокінетику мелоксикаму. Пацієнти з помірним ступенем ниркової недостатності мали значно вищий загальний кліренс. Знижене зв'язування з білками плазми крові спостерігалось 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. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієнок літнього віку жіночої статі площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) вища і $t_{1/2}$ довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми крові 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.

- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- вік пацієнта до 18 років;
- гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, ацетилсаліцилова кислота; мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких спостерігалися симптоми астми, виникали носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП в анамнезі;
- активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадків виразки або кровотечі);
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність (без використання діалізу);
- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові;
- розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів (протипоказання, пов'язані зі шляхом застосування);
- тяжка серцева недостатність;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Ризики, пов'язані з гіперкаліємією

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

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

Фармакодинамічні взаємодії

Інші НПЗП та ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/добу. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах (≥ 1 г разова доза або ≥ 3 г загальна добова доза).

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

Антикоагулянти або гепарин, що застосовується в геріатричній практиці або терапевтичних дозах. 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 застосування гепарину необхідна обережність через підвищений ризик кровотеч. Необхідний ретельний контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), якщо доведена неможливість уникнення даної комбінації.

Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби. Підвищений ризик кровотеч шляхом пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II. НПЗП можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів літнього віку 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 слід контролювати функцію нирок після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Внутрішньоматкові засоби контрацепції. НПЗП знижують ефективність внутрішньоматкових протизаплідних засобів. Раніше повідомлялося про зниження ефективності внутрішньоматкових засобів контрацепції при застосуванні НПЗП, але це потребує 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 (шляхом 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 супутньо застосовувати НПЗП пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також пацієнтам, які приймають низьку дозу метотрексату, у т. ч. пацієнтам із порушеннями функції нирок. Якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазманий рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пеметрексед. При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом пацієнтам із кліренсом креатиніну від 45 мл/хв до 79 мл/хв прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 днів до введення пеметрекседу, у день введення і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, пацієнтів слід ретельно

контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Для пацієнтів 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 із пеметрекседом. Тому 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 прискорює виведення мелоксикаму шляхом 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, 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 окиснення. 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. Взаємодію, опосередковану 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 лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглілід, слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

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

Особливості застосування.

Побічні реакції можуть бути мінімізовані у разі застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного 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 застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.

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

Необхідно враховувати наявність езофагіту, гастриту та/або пептичної виразки в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Слід регулярно виявляти увагу щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

Шлунково-кишкові порушення

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування при наявності чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації є вищим 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 починати 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.

Необхідно виявляти обережність щодо пацієнтів, 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 НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах (≥ 1 г разова доза або ≥ 3 г загальна добова доза) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

НПЗП потрібно 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

Приблизно 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗП (включаючи Медиксикам), можуть мати підвищені значення одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Суттєве підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у три та більше разів

вище норми) було зафіксовано в 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з НПЗП були рапортовані рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них з летальним наслідком.

Пацієнтів зі симптомами та/або ознаками печінкової дисфункції або з відхиленнями у результатах печінкових тестів потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності упродовж терапії Медиксикамом. Якщо клінічні ознаки та симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання), то застосування Медиксикаму слід припинити.

Серцево-судинні порушення

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

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

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику судинних тромботичних явищ (таких як інфаркт міокарда або інсульт). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після старанного обстеження. Подібне обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курців).

НПЗП можуть збільшити ризик серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть мати летальний наслідок. Збільшення ризику пов'язане з тривалістю застосування. Пацієнти зі серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань можуть мати підвищений ризик тромботичних ускладнень.

Порушення з боку шкіри

При застосуванні НПЗП у поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігався на початку лікування, при цьому у більшості випадків такі реакції з'являлися протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипань, уражень слизових оболонок або інших ознак гіперчутливості необхідно припинити застосування мелоксикаму. 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, застосування препарату не

можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

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

Анафілактичні реакції

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на Медиксикам. Лікарський засіб Медиксикам 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 чи інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактичної реакції.

Параметри печінки та функція нирок

Як і при застосуванні більшості НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, білірубіну в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, підвищення креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, а також інші відхилення лабораторних показників. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При значному або стійкому підтвердженні таких відхилень застосування мелоксикаму слід припинити та провести контрольні тести.

Функціональна ниркова недостатність

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

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

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

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

Затримка натрію, калію та води

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

Гіперкаліємія

Гіперкаліємію може спричинити 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.

Комбінація з пеметрекседом

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

Інші застереження та заходи безпеки

Побічні реакції часто гірше переносяться пацієнтами літнього віку, слабкими або ослабленими пацієнтами, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗП, треба бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій до НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорації, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

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

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

Маскування запалення та гарячки

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

Лікування кортикостероїдами

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

Гематологічні ефекти

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

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

Застосування пацієнтам з наявною астмою

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринчутливу астму. Застосування ацетилсаліцилової кислоти пацієнтам з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. У зв'язку з перехресною реакцією, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою та іншими НПЗП, Медиксикам не застосовувати пацієнтам, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти, та обережно застосовувати пацієнтам з наявною астмою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку вад серця збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування препарату може спричинити олігогідроамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка, яка намагається завагітніти, або вагітна протягом I та II триместру вагітності застосовує

мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими. Допологовий моніторинг олігогідроамніону 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 олігогідроамніон або звуження артеріальної протоки.

У процесі III триместру 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 (див. вище);

можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:

- можливість подовження часу кровотечі, проти агрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Тому мелоксикам протипоказаний під час III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю. Хоча конкретних даних щодо Медиксикаму немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому застосування даного лікарського засобу не рекомендовано жінкам, які годують груддю.

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 мелоксикаму.

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 немає. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, 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.

Внутрішньом'язове застосування. Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу.

НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ ДОЗУ 15 мг на добу.

Лікування повинно обмежуватися однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів в обґрунтованих виняткових випадках (тобто коли інші 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 (див. розділ «Фармакокінетика»)

Рекомендована доза для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл) (також див. розділ «Спосіб застосування та дози» 'Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій' та 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 або факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, лікування слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл).

Ниркова недостатність

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

Для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг на добу (половина ампули 1,5 мл).

Пацієнтам із легкою та середньою нирковою недостатністю (пацієнти 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

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

Ін'єкцію слід негайно припинити у разі сильного болю під час ін'єкції.

У разі протезу кульшового суглоба ін'єкцію слід зробити в іншу сідницю.

Для продовження лікування слід застосовувати пероральні форми препарату (таблетки).

Діти.

Медиксикам протипоказаний для лікування пацієнтів віком до 18 років (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

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

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовані симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорене виведення мелоксикаму за допомогою 4 пероральних доз холестираміну 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, таких як інфаркт міокарда або інсульт (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

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); 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.

Зафіксовано дуже рідкі випадки агранулоцитозу (див. 'Окремі серйозні та/або часті побічні реакції').

З боку імунної системи:

нечасто – алергічні реакції, інші ніж анафілактичні або анафілактоїдні;

частота невідома – анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

Психічні розлади:

рідко – зміна настрою, нічні жахи;

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 – запаморочення;

рідко – дзвін у вухах.

Кардіальні порушення:

рідко – відчуття серцебиття.

Повідомлялося про серцеву недостатність, пов'язану із застосуванням 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 ацетилсаліцилову кислоту та на інші НПЗП;

частота невідома – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

З боку травної системи:

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

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

рідко – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

дуже рідко – шлунково-кишкова перфорація;

частота невідома – панкреатит.

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

Розлади гепатобіліарної системи:

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

дуже рідко – гепатит;

частота невідома – 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;

частота невідома – реакції фоточутливості, 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»), зміна показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки крові);

дуже рідко – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із факторами 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.

Загальні розлади та реакція у місці введення:

часто – затвердіння у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції;

нечасто – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок;

частота невідома – грипоподібні симптоми.

З боку опорно-рухової системи:

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

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції

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

Побічні реакції, які не асоціювалися зі застосуванням препарату, але які є загальноприйнято характерними для інших сполук класу

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Дані відсутні, тому препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

Упаковка. По 1,5 мл в ампулі, по 5 ампул разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ХЕЛП С.А.

HELP S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Педіні, Яніна, 45500, Греція

Pedini Ioanninon, Ioannina, 45500, Greece

Заявник.

М.БІОТЕК ЛІМІТЕД

M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам TW20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom