

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕЛОКТАМ
(МЕЛОКТАМ)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий зеленувато-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мелоктам - 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 приблизно 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 уполовину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому становить 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування, і показує індивідуальні відхилення у межах 7–20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л із коефіцієнтом відхилення у межах від 11 % до 32 %.

Біотрансформація. Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці. В сечі було ідентифіковано чотири різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними. Основний метаболіт 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози) формується шляхом окиснення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як ізоензими CYP 3A4 відіграють меншу роль. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Елімінація. Мелоксикам виводиться в основному у формі метаболітів у рівних частинах із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна кількість виділяється із сечею впродовж 13–25 годин залежно від способу застосування (пероральний, внутрішньом'язовий або внутрішньовенний). Плазмовий кліренс становить приблизно 7–12 мл/хв після одноразової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

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

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з печінковою/нирковою недостатністю. Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня суттєво не впливають 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 (див. розділи «Протипоказання» 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 площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (AUC) вища, а період напіввиведення 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.

Для короткотривалого симптоматичного лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту, коли інші шляхи введення не можуть бути застосовані.

Лікарський засіб Мелоктам, розчин для ін'єкцій, показаний для лікування дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- вік пацієнта до 18 років;
- підвищена чутливість 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 виникали симптоми астми, 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 випадки виразки або кровотечі);
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність (без застосування 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;
- не застосовувати для лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризики, пов'язані з гіперкаліємією. Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть спричиняти гіперкаліємію: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини (низькомолекулярні або нефракціоновані), циклоспорин, такролімус і триметоприм. Розвиток гіперкаліємії може залежати від того, чи є пов'язані з нею чинники. Ризик появи гіперкаліємії зростає у разі, якщо вищезгадані лікарські засоби застосовувати

супутньо з мелоксикамом.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інші НПЗП та ацетилсаліцилова кислота. Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), ацетилсаліциловою кислотою в дозах ≥ 500 мг (одноразова 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. 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. У зв'язку з внутрішньом'язовим введенням розчин для ін'єкцій мелоксикаму протипоказаний пацієнтам, які проходять лікування антикоагулянтами (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

В інших випадках (наприклад, при застосуванні профілактичних доз) при застосуванні гепарину необхідна обережність через підвищений ризик кровотеч.

Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби. Підвищений ризик кровотеч внаслідок 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 потрібно контролювати у них 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 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 підвищує 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 й 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, якщо пацієнт приймає низьку дозу метотрексату, зокрема у разі наявності порушень функції нирок. Якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності у разі, 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, вважають, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (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 перед введенням пеметрекседу, у день введення і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, 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. 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 прискорює виведення мелоксикаму внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до 13 ± 3 год. Ця взаємодія є клінічно значимою. *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. 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 лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглілід, 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 можуть бути мінімізовані застосуванням найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» й 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. Необхідно уникати одночасного застосування мелоксикаму з НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не слід застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю. За відсутності покращення після декількох днів клінічні переваги лікування потрібно повторно оцінити.

Слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Потрібно постійно пам'ятати про можливий прояв рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та в 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 більший при підвищенні дози НПЗП у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Цим пацієнтам слід починати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів потрібно розглянути доцільність призначення комбінованої терапії із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи), також це стосується пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики (див. інформацію, наведену нижче, а також 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 підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як гепарин (як радикальна терапія або в геріатричній практиці), антикоагулянти, такі як варфарин або інші НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах ≥ 500 мг за один прийом або ≥ 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.

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 Мелоктам), можуть мати підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Суттєве підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у три та більше разів вище норми) було відмічено у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з НПЗП зафіксовано рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них — з летальним наслідком. Стан пацієнтів із симптомами та/або ознаками печінкової дисфункції або з відхиленнями значень печінкових тестів потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності упродовж періоду застосування лікарського засобу Мелоктам. Якщо клінічні ознаки та симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання), то застосування цього лікарського засобу слід припинити.

Серцево-судинні порушення та порушення мозкового кровообігу.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельний нагляд, оскільки при терапії НПЗП спостерігали затримку 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, включно мелоксикам (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) пов'язане з деяким підвищенням ризику судинних тромботичних явищ (таких як інфаркт міокарда або інсульт). Недостатньо даних для виключення такого ризику при застосуванні мелоксикаму.

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

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

Порушення з боку шкіри. Повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму. Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми тяжких уражень і уважно стежити за реакцією шкіри. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування. Якщо у пацієнта наявні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірні висипи, що прогресують, часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), потрібно припинити лікування мелоксикамом. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких лікарських засобів, 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 цього лікарського засобу не можна ніколи відновлювати у майбутньому. Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму.

Мелоксикам не слід повторно призначати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип пов'язаний із застосуванням мелоксикаму. Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

Анафілактоїдні реакції. Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактоїдні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на лікарський засіб Мелоктам. Також Мелоктам не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптоматичний комплекс спостерігається у пацієнтів з астмою, у яких виникали риніти, з назальними поліпами чи без таких, або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдних реакцій.

Параметри печінки та функція нирок. Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, білірубину в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, підвищення рівня 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 ретельне спостереження діурезу та функції нирок 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 застосування НПЗП може 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 з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати (рівень кліренсу 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, може спостерігатися 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» і «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 і 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. Мелоксикам може негативно впливати на репродуктивну функцію, тому не рекомендований 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»).

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

Лікування кортикостероїдами. Мелоктам не може бути ймовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

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

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів і можуть призвести до 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 Мелоктам і 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 аспіриночутливу астму. Застосування ацетилсаліцилової кислоти пацієнтам з аспіриночутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. У зв'язку з перехресною реакцією, включаючи бронхоспазм, між ацетилсаліциловою кислотою й іншими НПЗП Мелоктам не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до ацетилсаліцилової кислоти, та слід обережно застосовувати пацієнтам з наявною астмою.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/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 збільшувався з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Встановлено, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення перед- і постімплантаційних втрат і ембріофетальної смертності. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів в період органогенезу,

повідомлялося про підвищення частоти різноманітних вад розвитку, включаючи серцево-судинні.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування лікарського засобу Мелоктам може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це порушення може виникнути незабаром 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. Тому протягом I та II триместру вагітності лікарський засіб Мелоктам не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. У разі призначення мелоксикаму жінкам, які планують вагітність, або у I та II триместрах вагітності слід застосовувати найменшу можливу ефективну дозу протягом якомога коротшого терміну лікування. Може бути доцільним допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки після впливу мелоксикаму протягом кількох днів, починаючи з 20 тижня вагітності. Застосування лікарського засобу Мелоктам слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати ризики:

для плода:

- серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям/звуженням артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення роботи нирок (див. вище);

ризики в останні терміни вагітності для матері та для новонародженого:

- можливе 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 мелоксикаму немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому застосування 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 і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення застосування мелоксикаму.

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

Спеціальних досліджень щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем

або працювати з іншими механізмами немає. З огляду на фармакодинамічний профіль та побічні реакції, які спостерігалися, можна очікувати, що мелоксикам не впливатиме або матиме 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/добу.

Лікування повинно обмежуватися однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів в обґрунтованих виняткових випадках (наприклад, коли пероральний та ректальний шляхи застосування неможливі). Побічні реакції можуть бути мінімізовані застосуванням найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід періодично оцінювати потребу пацієнта в симптоматичному полегшенні та його відповідь на лікування.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»). Рекомендована доза для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу (половина ампули 1,5 мл) (див. підрозділ «Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій» нижче і розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад пацієнтам 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 із 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 (половина ампули 1,5 мл). 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 внутрішньом'язового застосування.

Лікарський засіб Мелоктам, розчин для ін'єкцій 15 мг/1,5 мл вводиться шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці, дотримуючись суворої асептичної техніки. У разі повторного введення рекомендується чергувати ліву та праву сідниці. Перед ін'єкцією важливо перевірити, щоб вістря голки не 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.

Мелоктам, розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл, протипоказаний пацієнтам 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 підтримувальній терапії. Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Тяжке отруєння може призвести до артеріальної гіпертензії, гострої ниркової недостатності, дисфункції печінки, пригнічення дихання, коми, судом, серцево-судинної недостатності та зупинки серця. Повідомлялося про анафілактоїдні реакції при терапевтичному застосуванні НПЗП, що також може спостерігатися при передозуванні.

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовано симптоматичні та підтримувальні 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 і при тривалому лікуванні) пов'язане з деяким 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 ефектів, 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 лікарського засобу 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»).

Частота небажаних реакцій, наведених нижче, заснована на отриманих повідомленнях про побічні реакції, зареєстровані у 27 клінічних дослідженнях з тривалістю лікування не менше 14 днів. Інформація заснована на клінічних дослідженнях за участю 15197 пацієнтів, які приймали мелоксикам перорально у добовій дозі 7,5 мг або 15 мг протягом періоду до одного року.

Також включені небажані реакції, виявлені в результаті повідомлень, отриманих під час

післяреєстраційного досвіду застосування.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасті — анемія, поодинокі — відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія.

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

З боку імунної системи: нечасті — алергічні реакції, крім анафілактичних або анафілактоїдних; частота невідома — анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

Психічні розлади: поодинокі — зміна настрою, нічні жахи; частота невідома — сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

З боку нервової системи: часті — головний біль; нечасті — запаморочення, сонливість.

З боку органів зору: поодинокі — розлади функції зору, що включають нечіткість зору; кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасті — запаморочення; поодинокі — дзвін у вухах.

З боку серця: поодинокі — відчуття серцебиття.

Повідомлялося про серцеву недостатність, пов'язану із застосуванням НПЗП.

З боку судин: нечасті — підвищення артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»), припливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поодинокі — астма у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗП; частота невідома — інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

З боку травного тракту: дуже часті — диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запор, метеоризм, діарея; нечасті — прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, стоматит, гастрит, відрижка; поодинокі — коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт; рідкісні — 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»).

З боку гепатобіліарної системи: нечасті — порушення показників функції печінки (наприклад, підвищення трансаміназ або білірубіну); рідкісні — гепатит; частота невідома — жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: нечасті — ангіоневротичний набряк, свербіж,

висипання; поодинокі — синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка; рідкісні — бульозний дерматит, мультиформна еритема; частота невідома — реакції фоточутливості, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи: нечасті — затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»), зміни показників функції нирок (підвищення рівня креатиніну та/або сечовини сироватки); рідкісні — 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: часті — затвердіння у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції; нечасті — набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок; частота невідома — грипоподібні симптоми.

Опорно-рухова система: частота невідома — артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані зі суглобами.

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції. Повідомлялося про 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 із застосуванням лікарського засобу, але які є характерними для інших сполук класу. Органічне ниркове ураження, що, ймовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: зафіксовано дуже рідкі випадки інтерстиціального нефриту, гострого тубулярного некрозу, нефротичного синдрому та папілярного некрозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1,5 мл (15 мг) в ампулах, по 5 ампул в касеті в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ХЕЛП С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Педіні Йоннінон, Йонніна, 45500, Греція