

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РЕВМОКСИКАМ®**

**(REUMOXICAM®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* мелоксикам;

1 мл препарату містить мелоксикаму у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг;

*допоміжні речовини:* меглюмін (N-метилглюкамін), гліцин, полоксамер 188, глікофурол, натрію хлорид, 0,1 М розчин натрію гідроксиду, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора жовта або зеленувато-жовта рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A C06.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ревмоксикам® - це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що має протизапальний, аналгетичний та жарознижувальний ефекти.

Мелоксикам проявив 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 коригувати дозу при переході із внутрішньом'язового на пероральний шлях застосування не потрібно. Після внутрішньом'язової ін'єкції 15 мг максимальна концентрація у плазмі крові становить близько 1,6-1,8 мкг/мл і досягається за 1-6 годин.

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

**Біотрансформація.** Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці.

У сечі було ідентифіковано 4 різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози), формується шляхом окиснення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється, але 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.** Виведення мелоксикаму відбувається в основному у формі метаболітів у рівних частинах із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна кількість виділяється з сечею. Період напіввиведення становить від 13 до 25 годин залежно від способу застосування (пероральний, внутрішньом'язовий або внутрішньовенний). Плазмовий кліренс становить близько 7–12 мл/хв після разової 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 легкого та 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. Не слід перевищувати добову дозу 7,5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Пацієнти літнього віку.** У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієнок літнього віку жіночої статі значення AUC вищі і період напіввиведення довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

## **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;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язані 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;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (КШ);
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- вік пацієнта до 18 років.

## **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 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 застосовуються супутньо з мелоксикамом.

### *Фармакодинамічні взаємодії.*

*Інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота  $\geq 3$  г/добу.*

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. У зв'язку з внутрішньом'язовим введенням розчин для ін'єкцій мелоксикаму протипоказаний пацієнтам, що проходять лікування антикоагулянтами (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

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

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

*Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II.* НПЗП можуть зменшувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів з дегідратацією або у пацієнтів 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 у них ниркову функцію після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад бета-адреноблокатори).* Як і при застосуванні вищезазначених лікарських засобів, може розвинутися 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 ниркову функцію. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

*Деферасирокс.* Супутнє застосування мелоксикаму і деферасироксу підвищує ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Слід проявляти обережність при комбінуванні цих лікарських засобів.

*Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських*

засобів.

*Літій.* Є дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації 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 у пацієнтів, які приймають низьку дозу метотрексату, у т. ч. пацієнтів з порушеною функцією нирок. У разі якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності у разі, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазманий 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. вище, а також 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 на 5 днів до введення пеметрекседу, в 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. У 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) дози 15 мг мелоксикаму можуть зменшити елімінацію пеметрекседу, а отже збільшити частоту виникнення побічних реакцій, пов'язаних з пеметрекседом. Таким чином, слід проявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  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 %, а період напіввиведення знижується до  $13 \pm 3$  год. 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 CYP 2C9 та/або CYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої CYP 2C9, можна очікувати в комбінації з такими лікарськими засобами, як пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглінід); ця взаємодія може призвести до підвищення рівня цих засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглінід, 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, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого терміну лікування (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 слід застосовувати 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 виліковування до початку терапії мелоксикамом. Слід регулярно виявляти увагу через можливий прояв 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, незалежно від наявності 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 може бути доцільною комбінована терапія із захисними лікарськими засобами (такими як мізопростол або інгібітори протонної помпи). Це також стосується 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-кишковими захворюваннями 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 радикальну терапію або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин або інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних 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.

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 Ревмоксикам<sup>®</sup>), 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 рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 та більше разів вище норми) були відмічені у 1 % пацієнтів під час клінічних досліджень з НПЗП. Окрім цього, протягом клінічних досліджень 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.

Пацієнтів із симптомами печінкової дисфункції або з відхиленням у печінкових тестах потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії Ревмоксикамом<sup>®</sup>. Якщо клінічні симптоми свідчать про розвиток печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинofilія, висипання), то застосування Ревмоксикаму<sup>®</sup> слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення.*

Для пацієнтів 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 клінічне спостереження артеріального тиску на початку терапії мелоксикамом.

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

Пацієнтам з 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. Таке обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів з 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.*

Повідомлялося про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму. Пацієнти повинні бути проінформовані про 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 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 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 використанні мелоксикаму, застосування препарату не можна 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.

#### *Анафілактичні реакції.*

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на Ревмоксикам®. Ревмоксикам® не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Цей симптоматичний комплекс зустрічається у пацієнтів з астмою, у яких спостерігалися риніти, з назальними поліпами чи без них, або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування аспірину або інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактичної реакції.

#### *Параметри печінки та функція нирок.*

Як і при лікуванні більшістю 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 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;
- вовчакова нефропатія;
- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін  $< 25$  г/л або  $\geq 10$  г/л 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 з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 7,5 мг. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та 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 в чутливих пацієнтів можуть розвиватися або посилюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із ризиком затримки натрію, калію та води 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 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 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 і не рекомендовано жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують завагітніти або проходять обстеження з приводу безпліддя, може бути доцільним припинення прийому мелоксикаму (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Маскування запалення та гарячки.*

Фармакологічна дія Ревмоксикаму® щодо зменшення вираженості гарячки та запалення може ускладнити діагностику при підозрюваному больовому синдромі неінфекційної природи.

#### *Лікування кортикостероїдами.*

Ревмоксикам® не може бути ймовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

#### *Гематологічні ефекти.*

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи Ревмоксикам®. Це може бути пов'язано із затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження, макроскопічною кровотечею або неповністю описаним впливом на еритропоез. У пацієнтів при довготривалому лікуванні НПЗП, включаючи Ревмоксикам®, слід контролювати гемоглобін або гематокрит, якщо наявні симптоми 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. Потребують пильного нагляду пацієнти, яким призначено Ревмоксикам® та у яких можливі побічні впливи на функції тромбоцитів, такі як розлади згортання крові, а також пацієнти, які отримують антикоагулянти.

### *Застосування пацієнтам з астмою.*

Пацієнти з астмою можуть мати аспіриночутливу астму. Застосування аспірину пацієнтам з аспіриночутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. У зв'язку з перехресною реакцією, включаючи бронхоспазм, між аспірином та іншими НПЗП Ревмоксикам® не слід застосовувати пацієнтам, чутливим до аспірину, та слід обережно застосовувати пацієнтам з астмою.

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.*

**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.** Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня, 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 близько 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування мелоксикаму може спричинити олігогідрамніон 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. Для жінки, яка намагається завагітніти або протягом I та II триместру вагітності дозування та тривалість лікування мелоксикамом повинні бути щонайменшими. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу Ревмоксикам® слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

У ході III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати для плода ризик:

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення роботи нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідрамніоном (див. вище).

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 у період III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

*Годування груддю.* Хоча конкретних даних щодо Ревмоксикаму® немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому застосування не рекомендовано жінкам, які годують груддю.

*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. На основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, можна припустити, що мелоксикам не впливає або має незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Дозування.*

Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу.

### **НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ ДОЗУ 15 мг/добу.**

Лікування обмежувати однією ін'єкцією на початку терапії, максимальна тривалість терапії – до 2–3 днів в обґрунтованих виняткових випадках (наприклад, коли пероральний та ректальний шляхи застосування неможливі). Побічні реакції можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу 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' і розділ «Особливості застосування»).

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

Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад, шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи 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 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 з кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібно.

#### *Печінкова недостатність*

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

#### *Спосіб застосування.*

Для внутрішньом'язового 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 ліву та праву сідниці. Перед ін'єкцією важливо перевірити, щоб вістря голки не знаходилося в судині.

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

Якщо у пацієнта встановлений протез кульшового суглоба, ін'єкцію слід зробити в іншу сідницю.

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

#### *Діти.*

Ревмоксикам<sup>®</sup>, розчин для ін'єкцій 15 мг / 1,5 мл, протипоказаний дітям (віком до 18 років).

#### ***Передозування.***

### *Симптоми.*

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.

### *Терапія.*

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 та при тривалому лікуванні) 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 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 спостерігалася 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.

Були повідомлення про тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості 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 ( $< 1/10000$ ); невідомо (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;

невідомо – анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

*Психічні розлади:*

поодинокі – зміна настрою, нічні кошмари;

невідомо – 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.

*Кардіальні порушення:*

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 аспірин та інші НПЗП;

невідомо – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:*

дуже часті – розлади травної системи: 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;

невідомо – панкреатит.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорація можуть бути важкими 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;

невідомо – 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;

невідомо – реакції фоточутливості, ексфоліативний дерматит, фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку сечовидільної системи:*

нечасті – 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);

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

невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

невідомо – 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;

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 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 препарату, але які є характерними для інших сполук класу.*

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.**

4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 8 °С до 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1,5 мл в ампулі. По 3 або 5 ампул у блістері. По 1 блістеру у пачці. Або по 5 ампул у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.