

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## МІЛІКСОЛ

(Milixol)

### **Склад:**

діюча речовина: meloxicam;

1,5 мл розчину 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 видимих часток.

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

Код АТХ M01A C06.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Міліксол – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що чинить протизапальну, аналгетичну та антипіретичну дію.

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 у половину менша, ніж у плазмі крові. Об'єм розподілу низький, у середньому становить 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного шляху застосування, 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 з коефіцієнтом відхилення в межах від 11 % до 32 %.

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

У сечі було ідентифіковано чотири різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози), формується шляхом окиснення проміжного метаболіту, 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як CYP 3A4 ізоензимами 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 зі сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна кількість виділяється зі сечею. Період напіввиведення становить 13 – 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 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. 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 жіночої статі площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) вища 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 (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;
- 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;
- 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.

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 НПЗП та ацетилсаліцилова кислота  $\geq 3$  г на добу.* Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), ацетилсаліциловою кислотою в дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози.

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

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

*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 виникнення 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 комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також контролювати функцію нирок після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, бета-адреноблокатори).* Як і 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.

*Деферасірокс*

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

#### *Фармакокінетичні взаємодії*

##### *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 пацієнтам, які приймають низьку дозу метотрексату, у т. ч. пацієнтам із порушеннями функції нирок. У разі якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функцію нирок. Слід дотримуватися обережності у разі, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазматичний 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 легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 45 мл/хв 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 потрібно 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 знизити елімінацію пеметрекседу, а, отже, збільшити частоту виникнення побічних реакцій, пов'язаних з пеметрекседом. Таким чином, слід виявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл/хв).

##### *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  $13 \pm 3$  годин. Ця взаємодія є клінічно значимою.

##### *Фармакокінетична взаємодія: вплив комбінації мелоксикаму та інших лікарських засобів на фармакокінетику*

## *Пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглінід)*

Мелоксикам майже повністю виводиться за рахунок метаболізму в печінці, який приблизно на дві третини опосередкований ферментами цитохрому (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, натеглінід); ця взаємодія може призвести до підвищення рівня цих лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові. Стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та препарати сульфонілсечовини або натеглінід, потрібно ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

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

### Діти

Дослідження щодо взаємодії проводилися лише 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» 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. Потрібно уникати одночасного застосування мелоксикаму з НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не застосовувати для полегшення гострого болю.

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

У разі наявності езофагіту, гастриту та/або пептичної виразки в анамнезі необхідно вилікувати пацієнтів 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 необхідно розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол 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.

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

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

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 Міліксол) можуть мати підвищені значення одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Суттєві підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у три та більше разів вище норми) були відмічені у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з НПЗП повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них з летальним наслідком.

Пацієнтів зі симптомами та/або ознаками печінкової дисфункції або тих, у кого спостерігалось відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії Міліксолом. Якщо клінічні ознаки та симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинофілія, висипання), то застосування лікарського засобу Міліксол слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення*

Пацієнтам 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.

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 щодо 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, пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курців).

НПЗП можуть збільшити ризик виникнення 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 можуть мати 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 реакціями 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, шкірний висип, що прогресує часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), потрібно припинити лікування мелоксикамом. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких препаратів, що можуть спричинити тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона 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 Міліксол. Лікарський засіб Міліксол не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Даний симптоматичний комплекс зустрічається у пацієнтів з астмою, у яких повідомлялося про риніт з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших 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, білірубину 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  $\geq 10$  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 з 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» та «Спосіб застосування та дози»).

## *Гіперкаліємія*

Гіперкаліємію може спричиняти 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.

## *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.

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»).

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 Міліксолу, спрямована на зменшення гарячки та запалення, може призвести до хибних результатів при визначенні ускладнень щодо підозрюваного неінфекційного больового стану.

## *Лікування кортикостероїдами*

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

## *Гематологічні ефекти*

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи Міліксол. 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 Міліксол, слід контролювати гемоглобін або гематокрит, якщо наявні симптоми та ознаки анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть показати 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 Міліксол та у яких можливий побічний вплив щодо змін у функції

тромбоцитів, такий як розлади згортання крові, або пацієнти, які отримують антикоагулянти.

#### *Застосування пацієнтам з наявною астмою*

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

#### *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»).

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність*

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або на 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 мелоксикаму може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може виникнути невдовзі після початку лікування та зазвичай є оборотним після його припинення. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Під час I та II триместру вагітності 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 олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування мелоксикаму слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

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

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення роботи нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідрамніоном.

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.

#### *Період годування груддю*

Хоча конкретних даних щодо Міліксолу 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, встановлено, 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 на 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 у 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 з 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 з термінальною стадією ниркової недостатності, які знаходяться 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 потрібно.

### *Печінкова недостатність*

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

### *Спосіб застосування*

Препарат вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці, дотримуючись суворої асептичної техніки. У разі повторного введення рекомендується змінювати місце ін'єкції, чергуючи 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.

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

Для продовження лікування слід застосовувати пероральні форми випуску мелоксикаму (таблетки).

### *Діти.*

Міліксол, розчин для ін'єкцій 15 мг/1,5 мл, протипоказаний дітям віком до 18 років (див. розділ «Протипоказання»).

## **Передозування.**

### *Симптоми*

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

### *Лікування*

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовано 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 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 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.

Повідомлялося про 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 інші НПЗП;

частота невідома – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:*

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

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

рідко – коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт;

дуже рідко – шлунково-кишкова перфорація;

частота невідома – панкреатит.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорація можуть бути важкими 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, ексfolіативний 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»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки);

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 реакції у місці введення:*

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

нечасто – 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 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 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у картонній пачці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

ХЕЛП С.А./HELP S.A.

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

Педіні Іоаннінон, Іоанніна, 45500, Греція/Pedini Ioanninon, Ioannina, 45500, Greece.

**Заявник.**

ЗАТ «Фармліга»/UAB «Farmlyga».

**Місцезнаходження заявника.**

вул. Антакальню, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.