

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### МЕЛОКСИКАМ-ТЕВА (MELOXICAM-TEVA)

**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 розчин жовтого із зеленкуватим відтінком кольору, практично не містить сторонніх включень, в ампулах із безбарвного скла.

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Мелоксикам – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із групи оксикамів із протизапальними, безпечними та жарознижувальними властивостями. 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 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 в 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 в 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 в 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 окислення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що СYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як СYP 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 з 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 (перорального, внутрішньом'язового чи внутрішньовенного). Плазмовий кліренс становить близько 7–12 мл/хв після застосування 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 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. 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 пацієнтів літнього віку жіночої статі значення AUC вищі, а 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 анкілозуючого спондиліту, коли пероральний та ректальний 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;
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- вік пацієнта до 18 років;
- 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 (КШ).

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

Дослідження щодо взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

##### *Ризики, пов'язані з гіперкаліємією.*

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого 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/дозу.* 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 гериатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості застосування»). 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 внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

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

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

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

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

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

*Внутрішньоматкові засоби контрацепції.* НПЗП знижують ефективність внутрішньоматкових протизаплідних засобів. Раніше повідомлялося про зниження ефективності внутрішньоматкових засобів контрацепції при застосуванні НПЗП, але це потребує подальшого підтвердження.

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

*Літій.* Є дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), яка 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 його концентрацію 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 отримують низьку дозу метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У разі якщо потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності, якщо 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.* У разі супутнього застосування 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, стан пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

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, призначаючи 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 внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до  $13 \pm 3$  годин. Ця взаємодія є клінічно значущою.

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

### **Особливості застосування.**

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію щодо шлунково-кишкових та серцево-судинних ризиків нижче).

Рекомендовану максимальну добову дозу не можна перевищувати у разі недостатнього терапевтичного ефекту, також не слід застосовувати додатково НПЗП, тому що це може підвищити токсичність, тоді як терапевтичні переваги не доведені. Слід уникати одночасного застосування мелоксикаму з НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не застосовують для лікування пацієнтів, що потребують полегшення гострого болю. За 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 лікування перед початком терапії мелоксикамом. Слід регулярно виявляти увагу щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

### *Шлунково-кишкові порушення.*

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

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

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

Для пацієнтів, яким одночасно застосовують лікарські засоби, що підвищують ризик виразки або кровотечі, такі як гепарин, як радикальну терапію або в гериатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин або інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, 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.*

У пацієнтів, які застосовують НПЗП (включаючи мелоксикам), можливе підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Можливе підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у три та більше разів вище норми). Повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції,

включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них з летальним наслідком.

Пацієнтів із симптомами та/або ознаками печінкової дисфункції або у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії мелоксикамом. Якщо клінічні ознаки та симптоми асоціюються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинofilія, висипання та інші), то застосування мелоксикаму слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення.*

За пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельне спостереження, 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 змогу припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після ретельного аналізу. Подібний аналіз необхідний до початку довготривалого лікування пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

НПЗП можуть збільшити ризик 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 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 ураження шкіри: синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Якщо у пацієнта виявили синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму, застосування препарату не можна відновлювати будь-коли у майбутньому. При застосуванні НПЗП дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, деякі з яких були фатальними, включаючи ексfolіативний дерматит.

#### *Анафілактичні реакції.*

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на мелоксикам. Препарат не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Даний комплекс симптомів спостерігається у пацієнтів з астмою, у яких повідомлялося про риніти з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування аспірину або інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактоїдної реакції.

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

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

#### *Функціональна ниркова недостатність.*

НПЗП шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей

побічний ефект є дозозалежним. На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельне спостереження діурезу та ниркової функції для 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 інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або нефротичних синдромів.

Доза мелоксикаму для пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна 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 зв'язку з цим у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

*Гіперкаліємія.*

Гіперкаліємії може сприяти цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках потрібно регулярно проводити контроль рівня калію.

*Комбінація з пеметрекседом.*

Для 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 переносять пацієнти літнього віку, слабкі або ослаблені хворі, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗП, потрібно бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій на НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

*Маскування запалення та гарячки.*

Фармакологічна дія мелоксикаму щодо зменшення гарячки та запалення може ускладнити діагностику підозрюваного неінфекційного больового стану.

*Лікування кортикостероїдами.*

Мелоксикам не може бути імовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

*Гематологічні ефекти.*

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи мелоксикам. Це може бути пов'язано із затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження або макроскопічною кровотечею, або неповністю описаним впливом на еритропоєз. Пацієнтам при

довготривалому лікуванні НПЗП, включаючи мелоксикам, слід контролювати гемоглобін або гематокрит, якщо наявні симптоми та ознаки анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від аспірину, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короткочасний та оборотний. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які приймають мелоксикам та у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, або пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

*Застосування пацієнтам з наявною астмою.*

Пацієнти з астмою можуть мати аспіринчутливу астму. Застосування аспірину у пацієнтів з аспіринчутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між аспірином та іншими НПЗП, мелоксикам не слід застосовувати пацієнтам, що чутливі до аспірину, та слід обережно призначати пацієнтам з наявною астмою.

*Інше.*

Як і при застосуванні інших ін'єкційних НПЗП, в місці ін'єкції може спостерігатися розвиток абсцесу та некрозу.

Препарат містить дуже малу кількість натрію, тобто фактично є вільним від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона і 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 близько 1,5 %. Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

Під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка намагається завагітніти або протягом I та II триместру вагітності застосовує мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими.

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

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідрамніоном; можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого;
- можливість подовження часу кровотечі, антиагрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Тому мелоксикам протипоказаний під час III триместру вагітності.

*Годування груддю.* Хоча конкретних даних щодо мелоксикаму немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати в грудне молоко. Тому застосування 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 роботі з 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, можна припустити, що мелоксикам схильний не впливати або мати незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Мелоксикам слід застосовувати шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

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 можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

#### **Особливі групи пацієнтів**

*Пацієнти літнього віку та пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій.*

Рекомендована доза для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг/добу. Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій слід починати лікування з 7,5 мг/добу (половина ампули 1,5 мл) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ниркова недостатність.*

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг/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 потрібне. Щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю без застосування діалізу див. розділ «Протипоказання».

*Печінкова недостатність.*

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

*Спосіб застосування.*

Препарат слід вводити повільно, шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхній зовнішній квадрант сідниці, дотримуючись суворої асептичної техніки. У разі повторного введення рекомендується змінювати місце введення (чергувати ліву та праву сідницю). 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.

*Діти.*

Препарат протипоказаний дітям (віком до 18 років).

### **Передозування.**

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

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовано симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорення виведення мелоксикаму шляхом прийому 4 пероральних доз холестираміну 3 рази на день.

### **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 підвищеним ризиком судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Більшість побічних ефектів, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Можливі 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»).

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія. Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу (див. Опис окремих серйозних та/або частих побічних реакцій).

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

*Психічні порушення:* сплутаність свідомості, зміна настрою, кошмарні сновидіння, безсоння, дезорієнтація.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, сонливість.

*З боку органів зору:* розлади функції зору, що включають нечіткість зору, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* запаморочення, дзвін у вухах.

*З боку серця:* відчуття серцебиття, серцева недостатність (повідомляється в зв'язку з лікуванням НПЗП).

*З боку судинної системи:* підвищення артеріального тиску, приливи.

*З боку респіраторної системи:* у пацієнтів з алергічними реакціями на ацетилсаліцилову кислоту або інші НПЗП в анамнезі можуть спостерігатися напади астми, інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:* біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея, прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, гастродуоденальна виразка, езофагіт, стоматит, запор, метеоризм, відрижка, шлунково-кишкова перфорація, гастрит, коліт, панкреатит. Пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча іноді можуть бути тяжкими та потенційно летальними, особливо у пацієнтів літнього віку.

*Гепатобіліарні порушення:* порушення показників функції печінки (наприклад підвищення рівнів трансаміназ або білірубіну), гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк, важкі шкірні побічні реакції (SCARs) (синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, реакція фоточутливості, ексfolіативний дерматит.

*З боку сечовидільної системи:* затримка натрію та води, гіперкаліємія, порушення показників функції нирок (підвищення рівня креатиніну та/або сечовини в сироватці крові), гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів групи підвищеного ризику, інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання, включаючи гостру затримку сечі.

*З боку опорно-рухової системи:* артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані із суглобами.

*Загальні розлади та реакція у місці введення:* затвердіння у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції; набряки, включаючи набряки нижніх кінцівок, грипоподібні симптоми.

*Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.*

Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом та іншими потенційно мієлотоксичними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Побічні реакції, які раніше не спостерігалися при застосуванні даного препарату, але є характерними для інших препаратів цієї фармакотерапевтичної групи.*

Органічне ураження нирок, 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.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Розчин для ін'єкцій не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

**Упаковка.** 5 ампул по 1,5 мл у пластиковому контейнері в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Хелп С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Педіні Іоаннінон, Іоанніна, 45500, Греція.