

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛОКСИДОЛ
(LOXIDOL)

Склад:

діюча речовина: мелоксикам;

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

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ М01А С06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) класу енолієвої кислоти, що виявляє протизапальний, анальгетичний та антипіретичний ефект.

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

Фармакокінетика

Абсорбція

Після внутрішньом'язового введення мелоксикам повністю абсорбується. Відносна біодоступність порівняно з такою при пероральному застосуванні – майже 100 %. Тому коригувати дозу при переході від внутрішньом'язового до перорального шляху застосування не потрібно. Після внутрішньом'язової ін'єкції у дозі 15 мг максимальна концентрація у плазмі крові 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 %). 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 введення, і показує індивідуальні відхилення у межах 7–20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л з коефіцієнтом відхилення у межах 11–32 %.

Метаболізм

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 меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* дають змогу припустити, що СYP 2С9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як СYP 3А4 ізоензимами відіграють меншу роль. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 та 4 % призначеної дози відповідно.

Виведення

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 із сечею. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 13–25 годин залежно від способу застосування (перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного). Плазмовий кліренс становить приблизно 7–12 мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

Лінійність дози

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

Особливі групи хворих

Пацієнти з печінковою / нирковою недостатністю

Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня суттєво не впливає на фармакокінетику мелоксикаму. Пацієнти з помірним ступенем ниркової недостатності мали значно вищий загальний кліренс. Знижене зв'язування з білками плазми крові спостерігалось у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. При термінальній нирковій недостатності збільшення об'єму розподілу може призвести до збільшення концентрації вільного мелоксикаму. Таким пацієнтам не слід перевищувати добову дозу 7,5 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

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 площі під кривою «концентрація-час» (AUC) вищі і $t_{1/2}$ довший порівняно з відповідними показниками у молодих добровольців обох статей. Середній плазмований кліренс 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. ЛОКСИДОЛ, розчин для ін'єкцій, показаний для лікування дорослих.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин лікарського засобу;
- підвищена чутливість до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота; мелоксикам не слід застосовувати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗЗ;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗЗ 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 пацієнтів до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Ризики, пов'язані з гіперкаліємією

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть спричинити гіперкаліємію: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, 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 застосовувати супутньо з мелоксикамом.

Фармакодинамічні взаємодії

Інші НПЗЗ та ацетилсаліцилова кислота

Не рекомендується комбінація з іншими НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»), ацетилсаліциловою кислотою в дозах ≥ 500 мг за один прийом або ≥ 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. НПЗЗ можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування НПЗЗ та антикоагулянтів або гепарину в гериатричній 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 застосуванні гепарину з профілактичною метою) потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч.

Тромболітичні та проти агрегаційні лікарські засоби

Підвищений ризик кровотеч шляхом пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)

Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Діуретики, інгібітори АПФ та АРА II

НПЗЗ можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією або пацієнтів літнього віку з порушенням функцій нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або АРА II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функцій нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід здійснювати 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, може розвинутися зниження антигіпертензивного ефекту (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

Інгібітори кальциневрину (наприклад, циклоспорин, такролімус)

Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може посилюватися НПЗЗ шляхом медіації ефектів ниркових простагландинів. Під час лікування слід контролювати функцію нирок. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

Деферасірокс

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

Фармакокінетичні взаємодії

Літій

Повідомлялося, що НПЗЗ підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), яка може досягти токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗЗ не рекомендується. У разі необхідності застосування такої комбінації слід ретельно контролювати рівень літію у плазмі крові на початку лікування, при підборі дози та при припиненні лікування мелоксикамом.

Метотрексат

НПЗЗ можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи його концентрацію у плазмі крові. Одночасне застосування НПЗЗ пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»), не рекомендується. Ризик взаємодії НПЗЗ і метотрексату слід враховувати також пацієнтам, які приймають низьку дозу метотрексату, зокрема пацієнтам із порушеннями функції нирок. У разі необхідності застосування такої комбінації потрібно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватися обережності, якщо прийом НПЗЗ і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки

плазмовий рівень метотрексату може підвищитися та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг / тиждень) не зазнала впливу при одночасному застосуванні мелоксикаму, вважається, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗЗ (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пеметрексед

При одночасному застосуванні з мелоксикамом можливе зменшення елімінації пеметрекседу та збільшення частоти виникнення побічних реакцій, пов'язаних із пеметрекседом. Пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 80 мл/хв) одночасне застосування такої комбінації (мелоксикам у дозі 15 мг) слід здійснювати з обережністю.

Пацієнтам із легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – від 45 до 79 мл/хв) прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 діб до введення пеметрекседу, у день введення і на 2 доби після введення. У разі необхідності застосування такої комбінації пацієнтів слід ретельно контролювати, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкових побічних реакцій. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) одночасне застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

Холестирамін

При одночасному застосуванні з холестираміном можливе прискорення виведення мелоксикаму (внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до 13 ± 3 годин). Ця взаємодія є клінічно значущою.

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

Пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглілід)

Мелоксикам майже повністю виводиться за рахунок метаболізму в печінці, який приблизно на дві третини опосередкований ферментами цитохрому (СYP) P450 (основний шлях СYP 2C9 та допоміжний шлях СYP 3A4) і на одну третину – іншими шляхами, наприклад шляхом пероксидазного окиснення. Слід брати до уваги можливість фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні мелоксикаму і лікарських засобів, які явно пригнічують або метаболізуються СYP 2C9 та/або СYP 3A4. Взаємодії, опосередкованої СYP 2C9, можна очікувати в комбінації з такими лікарськими засобами, як пероральні антидіабетичні засоби (похідні сульфонілсечовини, натеглілід); ця взаємодія може призвести до підвищення рівня цих лікарських засобів і мелоксикаму в плазмі крові. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпоглікемії.

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

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози лікарського засобу протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю захворювання (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію щодо шлунково-кишкових та серцево-судинних ризиків нижче). Рекомендовану максимальну добову дозу мелоксикаму не можна перевищувати. У разі недостатнього терапевтичного ефекту також не слід застосовувати додатково НПЗЗ, тому що це може підвищити токсичність, тоді як терапевтичні переваги не доведені. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не слід застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю.

У разі відсутності покращання після декількох днів клінічну користь лікування потрібно повторно оцінити.

Слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Необхідно регулярно проявляти увагу щодо можливого виникнення рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

Шлунково-кишкові порушення

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

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації більший при підвищенні дози НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам слід розпочинати 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 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-кишкова кровотеча), головним чином на початкових етапах лікування.

Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарин як радикальну терапію або в геріатричній практиці, або інші НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах ≥ 500 мг за один прийом або ≥ 3 г загальної добової дози, застосування лікарського засобу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки слід припинити застосування лікарського засобу.

НПЗЗ 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 НПЗЗ (включаючи ЛОКСИДОЛ), можуть мати підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Суттєві підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) (приблизно у 3 та більше разів вище норми) були зафіксовані у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗЗ. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з НПЗЗ були рапортовані рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них – з летальним наслідком.

Пацієнтів 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 лікарським засобом ЛОКСИДОЛ. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинofilія, висипання та інші), то застосування лікарського засобу ЛОКСИДОЛ слід припинити.

Серцево-судинні порушення та порушення мозкового кровообігу

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

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

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

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід застосовувати лікарський засіб лише після ретельного обстеження. Подібне обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів із

факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, курців).

НПЗЗ 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 можуть мати підвищений ризик тромботичних ускладнень.

Реакції 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 та 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, шкірні висипання, що прогресують часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), слід 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, його застосування не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні мелоксикаму.

Мелоксикам не слід повторно застосовувати пацієнтам, які мали в анамнезі фіксований медикаментозний висип, пов'язаний із застосуванням мелоксикаму.

Потенційна перехресна реактивність може виникнути з іншими оксикамами.

Анафілактоїдні реакції

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, анафілактоїдні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на ЛОКСИДОЛ. Лікарський засіб ЛОКСИДОЛ 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 НПЗЗ. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактичних реакцій.

Параметри печінки та функція нирок

Як і при застосуванні більшості НПЗЗ, описані 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

НПЗЗ шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект дозозалежний.

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

На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельний контроль ниркової функції, включаючи об'єм діурезу, для пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;
- одночасне застосування з інгібіторами АПФ, АРА II, сартанами, діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- гіповолемія (будь-якого генезу);
- застійна серцева недостатність;
- ниркова недостатність;
- нефротичний синдром;
- вовчакова нефропатія;

- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін < 25 г/л або ≥ 10 за класифікацією Чайлда – П'ю).

Доза мелоксикаму для пацієнтів із 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

НПЗЗ 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», «Спосіб застосування та дози»).

Гіперкаліємія

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

Комбінація з пеметрекседом

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

Інші застереження та заходи безпеки

Побічні реакції часто гірше переносяться пацієнтами літнього віку, слабкими або ослабленими пацієнтами, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗЗ, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій при застосуванні НПЗЗ, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

Застосування мелоксикаму може негативно впливати на репродуктивну функцію, тому не рекомендоване 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 1 ммоль натрію (23 мг) на ампулу 1,5 мл, тобто по суті є вільним від натрію.

Маскування запалення та гарячки

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

Лікування кортикостероїдами

Лікарський засіб ЛОКСИДОЛ не може бути імовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

Гематологічні ефекти

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

НПЗЗ гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час 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

лікарський засіб ЛОКСИДОЛ та у яких можливі побічні реакції щодо змін у функції тромбоцитів, такі як розлади згортання крові, або пацієнти, які отримують антикоагулянти.

Застосування пацієнтам з наявною астмою

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона / плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку вад серця збільшився з менше 1 % приблизно до 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування. Встановлено, що у тварин введення інгібітора синтезу простагландинів призводило до збільшення перед- і постімплантаційних втрат та ембріофетальної смертності. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів в період ораногенезу, повідомлялося про підвищення частоти різноманітних вад розвитку, включаючи серцево-судинні.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування мелоксикаму може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися незабаром після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, були повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість із яких пройшли після припинення лікування.

Внаслідок цього 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.

Слід розглянути допологовий моніторинг олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки після впливу мелоксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. При виявленні олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки застосування мелоксикаму потрібно припинити. У ході III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати для плода ризик:

- серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження / закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- порушення роботи нирок (див. вище);
- можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого;
- можливість подовження часу кровотечі, протиагрегаційного 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 лікарського засобу ЛОКСИДОЛ немає, про НПЗЗ відомо, що вони можуть проникати у 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, 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 мелоксикаму на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами немає. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, мелоксикам не впливає або має незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення,

сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Лікарський засіб слід застосовувати у дозі 15 мг 1 раз на добу (1 ін'єкція).

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 (тобто коли інші шляхи застосування неможливі).

Побічні реакції можуть бути мінімізовані застосуванням найменшої ефективної дози протягом найкоротшого терміну лікування, необхідного для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»)

Рекомендована доза лікарського засобу 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»).

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

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

Пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, наприклад із шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі чи факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, застосування лікарського засобу слід розпочинати з дози 7,5 мг на добу (половина ампули місткістю 1,5 мл).

Пацієнти з нирковою недостатністю

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 помірною та середньою нирковою недостатністю (пацієнти із кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібне.

Печінкова недостатність

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам із легкою та середньою печінковою недостатністю зменшення дози не потрібне.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для внутрішньом'язового застосування.

Розчин для ін'єкцій 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 попало в судину.

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

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

Для продовження лікування потрібно застосовувати пероральні форми мелоксикаму (таблетки).

Діти

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

Передозування

Симптоми

Симптоми гострого передозування НПЗЗ 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. Повідомляли про анафілактоїдні реакції при терапевтичному застосуванні НПЗЗ, що також може спостерігатися при передозуванні.

Лікування

При передозуванні НПЗЗ рекомендується симптоматичне та підтримуюче лікування. Дослідження показали прискорене виведення мелоксикаму за допомогою пероральних доз холестираміну 4 г 3 рази на добу.

Побічні реакції

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗЗ (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 НПЗЗ.

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

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

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

Також включені небажані реакції, виявлені в результаті повідомлень, отриманих під час післяреєстраційного досвіду застосування.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – анемія; рідко – відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія.

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

З боку імунної системи:

нечасто – алергічні реакції, крім анафілактичних або анафілактоїдних; 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.

З боку серця:

рідко – відчуття серцебиття.

Повідомляли про серцеву недостатність, пов'язану із застосуванням НПЗЗ.

З боку судин:

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 НПЗЗ;

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, виразка або перфорація можуть бути тяжкими та потенційно летальними, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто – порушення показників функції печінки (наприклад, підвищення трансаміназ або білірубину); 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 крові); дуже рідко – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

частота невідома – жіноче безпліддя, затримка овуляції.

Загальні розлади та реакція у місці введення:

часто – затвердіння у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції; нечасто – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок; частота невідома – грипоподібні симптоми.

З боку опорно-рухової системи:

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

Окремі серйозні та/або часті побічні реакції

Повідомляти 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, імовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: зафіксовано дуже рідкі випадки інтерстиціального нефриту, гострого тубулярного некрозу, нефротичного синдрому та папілярного некрозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про 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 їхнім 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

5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Несумісність

Через можливу несумісність лікарський засіб не можна змішувати з іншими препаратами в одному шприці.

Упаковка.

По 1,5 мл в ампулі; по 3 ампули в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш./

PharmaVision San. ve Tic. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Давутпаша Джад. №145 Зейтінбурну Стамбул, Туреччина/

Davutpasa Cad. No:145 Zeytinburnu Istanbul, Turkey.