

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мелоксикам

Регистрационный номер: ЛП-003236

Торговое наименование препарата: Мелоксикам

Международное непатентованное наименование: мелоксикам

Химическое наименование: 4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2Н-бензотиазин-3-карбоксамид, 1,1-диоксид.

Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку:

активное вещество: мелоксикам 7,5 мг или 15,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) 80,5 мг или 161 мг; повидон (поливинилпирролидон) 4,0 мг или 8,0 мг; крахмал картофельный 7,0 мг или 14,0 мг; магния стеарат 1,0 мг или 2,0 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки светло-желтого цвета с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат.

Код АТХ: M01AC06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мелоксикам является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), относится к производным эндовой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов (ПГ) – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам *in vivo* ингибирует синтез ПГ в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтическое действие НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека *in vitro*. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7,5 и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию ПГ E₂, стимулируемую дилопидолаксаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы. В исследованиях *ex vivo* показано, что мелоксикам в рекомендуемых дозах не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7,5 и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления, как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

Мелоксикам хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая абсолютная доступность (90%) после приема препарата внутрь. После однократного применения мелоксикама максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 5-6 часов. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание. При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в течение 3-5 дней. Диапазон различий между максимальными и базальными концентрациями препарата после его приема один раз в день относительно невелик и составляет при использовании дозы 7,5 мг 0,4-1,0 мкг/мл, а при использовании дозы 15 мг – 0,8-2,0 мкг/мл (приведены, соответственно значения максимальной и минимальной концентрации в плазме крови (C_{max} и C_{min}) в период устойчивого состояния фармакокинетики), но отмечались и значения, выходящие за указанный диапазон. Стаж мелоксикама в плазме крови в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается через 5-6 часов после приема внутрь.

Распределение

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет 50% концентрации в плазме крови. Объем распределения после многократного приема мелоксикама внутрь (в дозах от 7,5 до 15 мг) составляет около 16 л, с коэффициентом вариации от 11 до 32 %.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4-х фармакологически неактивных метаболитов. Основной метаболит, 5-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита 5- гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). В данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16% и 4% от величины дозы препарата) принимают участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение

Выводится в равной степени через кишечник и почки, преимущественно в виде метаболитов. В неизменном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения (T_{1/2}) мелоксикама варьирует от 13 до 25 часов. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного приема мелоксикама.

Недостаточность функции печени и/или почек

Недостаточность функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При терминальной почечной недостаточности увеличение объема распределения может привести к более высоким концентрациям свободного мелоксикама, поэтому у этих пациентов суточная доза не должна превышать 7,5 мг.

Пожилые пациенты

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения площади под кривой «концентрация - время» (AUC) и длинный T_{1/2}, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

Показания к применению

Симптоматическое лечение:

- остеоартроз (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному компоненту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в стадии обострения или недавно перенесенные;
- воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- терапия периперикардиальных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- детский возраст до 12 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Заболевания ЖКТ в анамнезе (язвенная болезнь желудка и ДПК, заболевания печени); застойная сердечная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия / гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты (в том числе варфарин), антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в том числе агалопрам, флуоксетин, пароксетин, сортралин); заболевания периферических артерий; пожилой возраст; длительное использование НПВП; курение; частое употребление алкоголя.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано во время беременности. Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применения в период грудного вскармливания противопоказано.

Применение препарата может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность.

Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящих обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды, в суточной дозе 7,5 - 15 мг.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

При остеоартрите назначают по 7,5 мг в сутки, при необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в сутки.

При ревматоидном артрите 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг сут.

При анкилозирующем спондилите 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. У пациентов с повышенным риском побочных реакций

рекомендуется начинать лечение с дозы 7,5 мг в день.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 мг в сутки.

Общие рекомендации

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.

Комбинированное применение

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Подростки

Максимальная доза у подростков составляет 0,25 мг/кг. Препарат должен применяться у подростков старше 12 лет.

Частота побочных эффектов оценивалась следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; редко – изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения;
Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – ангионевротический отек; редко – крапивница; частота неизвестна – анафилактические/анафилактические реакции, анафилактический шок;
Нарушения со стороны нервной системы: часто – изменение настроения; частота неизвестна – спутанность сознания, дезориентация;
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость;
Нарушения со стороны органа зрения: редко – конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения;
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярные нарушения: нечасто – вертиго;
Нарушения со стороны сердца: редко – сердцебиение;
Нарушения со стороны сосудов: нечасто – повышение артериального давления (АД), чувство «прилива» крови к лицу;
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспастическая астма у пациентов с астмой или другими НПВП;
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; редко – гастродуоденальная язва, колит, эзофагит; очень редко – перфорация ЖКТ;
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит;
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, кожная сыпь, ангиоотек; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема; частота неизвестна – фотосенсибилизация;
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение мочеиспускания, включая острую задержку мочи; очень редко – острая почечная недостаточность;
Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – тропические изменения показателей функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз или билирубина); изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови);
Совместное применение с лекарственными препаратами, угнетающими вестибулярный аппарат (метотрексат), может спровоцировать головокружение.
Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу.
Как и для других НПВП не исключают возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

Передозировка

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата, недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушение сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения АД, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: антидот не известен, в случаях передозировки препарата следует провести эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию. Холестерамин ускоряет выведение мелоксикама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие ингибиторы синтеза ПГ, включая глюкокортикостероиды и салицилаты: одновременный прием с мелоксикамом увеличивает риск образования язв в ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений (исследоване синергизма действия). Одновременный прием с другими НПВП не рекомендуется.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства: одновременный прием с мелоксикамом повышает риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Антиагреггационные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина: одновременный прием с мелоксикамом повышает риск развития кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Препараты лития: НПВП повышают уровень лития в плазме крови, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль за концентрацией лития в плазме крови и течение всего курса применения препаратов лития.

Метотрексат: НПВП снижают секрецию метотрексата почками, тем самым, повышая его концентрацию в плазме крови. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за функцией почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

Контрацепция: есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

Диуретики: применение НПВП в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

Антиагреггационные средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилаторы, диуретики): НПВП снижают эффект антиагреггационных препаратов, вследствие ингибирования ПГ, обладающих вазодилаторными свойствами.

Антиагонисты ангиотензина II рецепторов: при совместном назначении с НПВП усиливают снижение клубочковой фильтрации, что, тем самым, может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Холестерамин: связывая мелоксикам в ЖКТ, приводит к его более быстрому выведению.

НПВП, оказывая действие на почечные ПГ, могут усилить нефротоксичность циклоsporина.

Мифепристон: не следует применять НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту в течение 8-12 дней после применения мифепристона, т.к. НПВП могут повлиять на эффективность лечения мифепристонном.

При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

Нельзя исключать возможность взаимодействия с антидиабетическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном приеме аттиридов, римепидина, дигоксина и фуросемида значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Особые указания

Пациенты, страдающие заболеваниями ЖКТ, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения препарат необходимо отменить.

Язвы в ЖКТ, перфорация или кровотечение могут возникнуть в любое время, как при наличии настоящих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у пациентов пожилого возраста.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи как экфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщившим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакцией повышенной чувствительности к препарату, особенно, если подобные реакции наблюдались в течение предыдущих курсов лечения. Развитие подобных реакций наблюдается, как правило, в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков язвенной сыпи, изменениях слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата.

Препарат может повышать риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, приступа стенокардии, возможно со смертельным исходом. Такой риск повышается при длительном применении препарата, а также у пациентов с вышеуказанными заболеваниями в анамнезе и предположительными к таким заболеваниям.

НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным объемом циркулирующей крови может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня.

В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пожилые пациенты и пациенты, у которых отмечается дегидратация, стойкая сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические препараты, ингибиторы АПФ, антиагонисты ангиотензина II рецепторов, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале лечения следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия и воды, а также к снижению вазодилаторного действия мочегонных препаратов. В результате этого у предположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертонии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек.

При использовании мелоксикама (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови или других показателей функции печени. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, препарат необходимо отменить и проводить дальнейшее наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, в связи с чем, такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Подобно другим НПВП мелоксикам может маскировать симптомы острого инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, мелоксикам может оказывать влияние на фертильность, поэтому прием препарата не рекомендован женщинам, имеющим трудности с зачатием. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по этому поводу рекомендуется отмена препарата.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 25 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работе с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы.

Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и управлении механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 7,5 мг и 15 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 20, 30, 50 или 100 таблеток в банки полимерные.

Каждую банку или 1, 2, 3, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Закрытое акционерное общество «Медисорб»



614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6
Адрес места осуществления производства:
614113, г. Пермь, ул. Причальная, д.16
Организация, принимающая претензии от потребителей: ЗАО «Медисорб», 614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6.
Тел/факс: (342) 259-41-41; (342) 259-41-47
E-mail: info@medisorb.ru
www.medisorb.ru