

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
для медицинского применения
МЕЛОКСИКАМ АВЕКСИМА

Регистрационный номер: ЛП-000212

Торговое наименование: МЕЛОКСИКАМ АВЕКСИМА

Международное непатентованное наименование: Мелоксикам

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

Состав на 1 таблетку:

активное вещество: мелоксикам - 7,5 мг или 15 мг.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 115,5 мг или 144,0 мг, крахмал картофельный - 81,9 мг или 82,5 мг, кремния диоксид коллоидный - 5,4 мг или 6,0 мг, повидон К17 - 4,5 мг или 6,0 мг, натрия цитрата дигидрат - 22,5 мг или 27,0 мг, повидон К25 - 7,5 мг или 10,5 мг, кальция стеарат - 2,5 мг или 3,0 мг, тальк - 2,7 мг или 6,0 мг.

Описание

Таблетки светло-желтого цвета, плоскоцилиндрической формы с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AC06

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывающий противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Относится к классу оксикамов; является производным эноловой кислоты. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено во всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – медиаторов воспаления. Мелоксикам *in vivo* ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, что связано с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий 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 мг и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E₂, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбосана, 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 мг 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 биодоступность (90 %) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание. После однократного приема препарата максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 5-6 часов. При приеме препарата внутрь (в дозах 7,5 мг и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. При многократном применении устойчивое состояние фармакокинетики достигается в срок от 3 до 5

дней. Диапазон различий между максимальными (C_{max}) и базальными концентрациями (C_{min}) препарата в период устойчивого состояния фармакокинетики после его приема один раз в день относительно невелик и составляет 0,4-1,0 мкг/мл – для дозы 7,5 мг, и 0,8-2,0 мкг/мл – для дозы 15 мг. Максимальная концентрация в плазме крови в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается через 5-6 часов после приема внутрь.

Распределение

Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином (99 %).

Проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50 % от концентрации в плазме крови. Объем распределения после многократного приема мелоксикама внутрь (в дозах от 7,5 мг 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 производных. 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). Исследования *in vitro* показали, что 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) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение

Мелоксикам выводится в равной степени через кишечник и почками, преимущественно в виде метаболитов. В неизменном виде через кишечник выводится менее 5 % от величины суточной дозы, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах.

Средний период полувыведения мелоксикама варьирует от 13 до 25 часов. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного приема мелоксикама.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

Нарушение функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывают. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы крови у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. При терминальной стадии 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.

Пациенты пожилого возраста

Пожилые пациенты имеют фармакокинетические показатели сходные с фар-

макокинетическими показателями молодых пациентов. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и более длительный период полувыведения, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

Показания к применению

Симптоматическое лечение:

- ревматоидный артрит;
- остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом;
- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);
- другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артриты, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и другие), сопровождающиеся болевым синдромом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата, а также к НПВП других групп;
- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе) из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности;
- Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные;
- Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Тяжелая почечная недостаточность у пациентов, не подвергающихся диализу (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, в том числе подтвержденная гиперкалиемия;
- Активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- Выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Терапия послеоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- Детский возраст до 12 лет;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- Ишемическая болезнь сердца;
- Застойная сердечная недостаточность;
- Цереброваскулярные заболевания;
- Дислипидемия/гиперлипидемия;
- Сахарный диабет;
- Заболевания периферических артерий;
- Почечная недостаточность (КК 30 - 60 мл/мин);
- Заболевания ЖКТ в анамнезе (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, заболевания печени);
- Длительное применение НПВП;
- Тяжелые соматические заболевания;
- Сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральными глюкокортикостероидами (в том числе преднизолоном), антикоагулянтами (в том числе варфарин), антиагреганты (в том числе клопидогрел), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в том числе циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин);
- Пожилой возраст;
- Курение;
- Частое употребление алкоголя.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата мелоксикам противопоказано во время беременности.

Период грудного вскармливания

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение препарата в период кормления грудью противопоказано.

Фертильность

Препарат мелоксикам может оказывать влияние на фертильность, поэтому применение препарата не рекомендуется женщинам, планиующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата.

Способ применения и дозы

Внутри, во время еды, не разжевывая, запивая водой или другой жидкостью. Кратность приема - один раз в сутки.

Остеоартрит с болевым синдромом: 7,5 мг в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день.

Ревматоидный артрит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день.

Анкилозирующий спондилит: 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день.

У пациентов с повышенным риском развития побочных реакций (заболевания ЖКТ в анамнезе, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний) рекомендуется начинать лечение с дозы 7,5 мг в день (см. Особые указания). У пациентов с тяжелой 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.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

Комбинированное применение

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Подостки

Максимальная доза у подростков (12-18 лет) составляет 0,25 мг/кг и не должна превышать 15 мг.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (1/10); часто (от 1/100 до ≤ 1/10); нечасто (от 1/1000 до 1 ≤ 1/100); редко (от 1/10000 до 1 ≤ 1/1000); очень редко (≤ 1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений невозможно определить на основании имеющихся данных).

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто – диспепсия, в том числе тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея. Нечасто – запор, вздутие живота, отрыжка, гастрит, кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в том числе скрытое), стоматит. Редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит.

Очень редко – перфорация ЖКТ.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко – гепатит.

Со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто – анемия.

Редко – изменение клеточного состава крови, в том числе изменение лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

Нечасто – ангионевротический отек.

Частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто – ангиоотек, зуд, кожная сыпь.

Редко – крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Очень редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема.

Частота неизвестна – фотосенсибилизация.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редко – бронхиальная астма у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП.

Со стороны нервной системы:

Часто – головная боль.

Нечасто – головокружение, сонливость.

Нарушения психики:

Часто – изменение настроения.

Частота неизвестна – спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто – вертиго.

Со стороны органа зрения:

Редко – конъюнктивит, нарушения зрения, в том числе нечеткость зрения, шум в ушах.

Со стороны сердца:

Редко – ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов:

Нечасто – повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто – нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи.

Очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы:

Нечасто – поздняя овуляция.

Частота неизвестна – бесплодие у женщин.

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечасто – транзиторные 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 средствами, угнетающими костный мозг (например, метотрексат) может спровоцировать цитопению.

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу.

Как и для других НПВП не исключена возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

Передозировка

Симптомы

Нарушение сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения артериального давления, острая печеночная недостаточность, остановка дыхания, асистолия.

Лечение

Промывание желудка, приём адсорбентов (активированного угля), симптоматическая терапия. Холестирамин ускоряет выведение препарата из организма. Форсированный диурез, защелачивание мочи, гемодиализ - малоэффективны из-за высокой степени связывания мелоксикама с белками плазмы крови. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие ингибиторы синтеза простагландина, включая глюкокортикостероиды и салицилаты.

Повышается риск развития язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения. Не рекомендуется одновременный прием с другими НПВП.

Препараты лития.

При одновременном применении с препаратами лития повышается уровень лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

Метотрексат.

Мелоксикам снижает 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 нарушением функции почек. При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства.

Одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечения. В случае одновременного приема необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина.

Одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Контрацепция.

Есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

Мифепристон.

Не следует применять НПВП, в течение 8-12 дней после применения мифепристона, т.к. возможно влияние на эффективность лечения мифепристонем.

Диуретики.

Одновременный прием мелоксикама с диуретиками в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

Антигипертензивные средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, вазодилаторы, диуретики).

НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Антагонисты ангиотензин-II рецепторов.

При совместном применении мелоксикама и антагонистов ангиотензин-II рецепторов усиливается эффект снижения клубочковой фильтрации, что может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Холестирамин.

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

Циклоспорин

НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.

Другие возможные взаимодействия

При применении совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 и/или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия. Нельзя исключить возможность взаимодействия с антидиабетическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном приеме антацидов, циметидина, 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 прием препарата необходимо отменить.

Язвы ЖКТ, перфорация или кровотечения могут возникнуть в ходе применения НПВП в любое время, как при наличии нарастающих симптомов или сведениям о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у лиц пожилого возраста.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщаящим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакций 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 кожной сыпи, изменений слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности должен рассматриваться 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 выше указанными заболеваниями в анамнезе и предрасположенных 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, пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензин-II рецепторов, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертонии. Поэтому необходимо тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследовать функцию почек. В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек.

При использовании препарата мелоксикам (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови и других показателей функции печени. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, мелоксикам следует отменить, и проводить 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 основного инфекционного заболевания.

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

Форма выпуска

Таблетки 7,5 мг или 15 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 20 таблеток в банку из полимерных материалов.

1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок или 1 банку из полимерных материалов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить контурную ячейковую упаковку или банку в пачке.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Производитель

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90.

Адрес производства:

Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124-а.