



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МЕЛОКСИКАМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мелоксикам

Международное непатентованное или группировочное наименование: мелоксикам

Лекарственная форма: суппозитории ректальные

Состав на один суппозиторий

Действующее вещество: мелоксикам – 7,5 мг или 15 мг.

Вспомогательное вещество: основа для суппозиторий: твердый жир (SUPPOCIRE AM или SUPPOCIRE NA 15, или ESTARAM H15) – достаточное количество до получения суппозитория массой 1,25 г.

Описание: суппозитории от светло-желтого с зеленоватым оттенком до зеленовато-желтого цвета торпедообразной формы.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AC06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нестероидный противовоспалительный препарат, относится к классу оксикамов. Обладает противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие препарата связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и принимающего участие в регуляции кровотока в почках.

Мелоксикам подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, что связано с относительно избирательным ингибированием ЦОГ-2.

Фармакокинетика

Всасывание. Мелоксикам хорошо всасывается после ректального введения, абсолютная биодоступность – 89 %. Максимальная концентрация препарата в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается приблизительно через 5-6 ч после применения препарата. Диапазон различий между максимальной ($C_{\max}$) и минимальной ($C_{\min}$) концентрациями препарата после его приема один раз в день составляет 0,4-1,0 мкг/мл – для дозы 7,5 мг, и 0,8-2,0 мкг/мл – для дозы 15 мг.

Распределение. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (более 99 %). Проходит через гистогематические барьеры, концентрация в синовиальной жидкости достигает 50 % от максимальной концентрации препарата в плазме.

Метаболизм. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием четырех неактивных в фармакологическом отношении 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 CYP 2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP 3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16 % и 4 % от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение. Выводится в равной степени через кишечник и почки, преимущественно в виде метаболитов. Через кишечник в неизмененном виде выводится менее 5 % от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Период полувыведения ($T_{1/2}$) мелоксикама составляет 15-20 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин.

Недостаточность функции печени и/или почек. Недостаточность функции печени, а также почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывают. 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.

Пожилые пациенты (старше 65 лет). У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период устойчивого состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых.

Показания к применению

Симптоматическое лечение:

- остеоартроз;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП;
- Симптомы бронхиальной астмы, полипы носа, ангионевротический отек или крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе;
- Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения;
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) в стадии обострения;
- Выраженная печеночная недостаточность, активное заболевание печени;
- Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- Острые желудочно-кишечные кровотечения, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- Выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- Беременность;
- Грудное вскармливание;
- Терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий.
- Детский возраст до 15 лет.
- Суппозитории не применяют у пациентов с воспалительными заболеваниями прямой кишки или заднего прохода, или у пациентов с недавнего отмечавшимся кровотечением из прямой кишки или заднего прохода.

С осторожностью

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (наличие инфекции *Helicobacter pylori*);
- застойная сердечная недостаточность;

- ишемическая болезнь сердца (а также факторы риска с ней связанные);
- заболевания периферических артерий;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания печени, гипербилирубинемия, печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- курение;
- длительное применение НПВП;
- частое употребление алкоголя;
- пожилые пациенты (старше 65 лет) (в т.ч. получающие диуретики, ослабленные пациенты и с низкой массой тела);
- тяжелые соматические заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ) и смешанное заболевание соединительной ткани);
- сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан во время беременности. Подавление синтеза простагландинов может оказывать нежелательное воздействие на течение беременности и развитие плода. Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты проникают в грудное молоко, поэтому препарат не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Остеоартрит: 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 доза может быть снижена до 7,5 мг в день.

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

Максимальная суточная доза составляет 15 мг.

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 день.

Общие рекомендации

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности терапии рекомендуется применение минимальной эффективной дозы, по возможности, с максимально коротким периодом лечения.

Комбинированное применение

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Суммарная суточная доза мелоксикама, применяемого в виде разных лекарственных форм не должна превышать 15 мг.

Подростки

Максимальная доза у подростков составляет 0,25 мг/кг.

Побочные действия

Нежелательные реакции (НР) распределены в соответствии с классификацией поражения органов и систем органов согласно словарю MedDRA и частотой развития НР ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/1000$), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия; нечасто – изменение формулы крови, в т.ч. лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

Нарушения психики: редко – 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 лабиринтные нарушения: редко – вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: редко – ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. скрытое), гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит; очень редко – перфорация желудочно-кишечного тракта; частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница; очень редко – буллезный дерматит, многоформная эритема; частота неизвестна – фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – нарушение мочеиспускания, острая задержка мочи, острая почечная недостаточность; частота неизвестна – интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, почечный модулярный некроз, нефротический синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – возможны позывы к дефекации и чувство дискомфорта, которые проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата, зуд, жжение в перианальной области, раздражение слизистой оболочки прямой кишки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия и/или повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, альбуминурия, гематурия.

Передозировка

Симптомы: нарушение сознания, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: симптоматическая терапия. Форсированный диурез, защелачивание мочи, гемодиализ малоэффективны из-за высокой степени связывания мелоксикама с белками плазмы. Специфического антидота нет. Колестирамин ускоряет выведение препарата из организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

При одновременном применении мелоксикама с другими НПВП, включая салицилаты (ацетилсалициловая кислота), и глюкокортикоидами повышается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений вследствие синергизма

действия (ингибирование синтеза простагландинов). Одновременное применение мелоксикама и других НПВП не рекомендуется.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль показателей свертывающей системы крови.

Антитромбоцитарные препараты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения вследствие ингибирования функции тромбоцитов. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль показателей свертывающей системы крови.

Мелоксикам снижает эффект антигипертензивных средств (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилататоры, диуретики) вследствие ингибирования синтеза простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Применение НПВП (включая мелоксикам) на фоне приема диуретиков в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности. У пациентов, получающих мелоксикам и диуретики, должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II, также как и ингибиторов АПФ, усиливает эффект снижения клубочковой фильтрации. Это может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Мелоксикам, оказывая ингибирующее воздействие на синтез почечных простагландинов, может усиливать нефротоксичность циклоспорина.

В случае проведения комбинированной терапии следует регулярно контролировать функцию почек, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с клиренсом креатинина от 45 до 79 мл/мин применение мелоксикама следует прекратить за 5 дней до начала приема пеметрекседа и возможно возобновить через 2 дня после окончания приема пеметрекседа. Если существует необходимость в совместном применении мелоксикама и пеметрекседа, то пациентов следует тщательно наблюдать, особенно в отношении миелосупрессии и возникновения побочных явлений со стороны ЖКТ. У пациентов с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин применение мелоксикама совместно с пеметрекседом не рекомендуется.

Фармакокинетические взаимодействия

НПВП повышают концентрацию лития в плазме посредством уменьшения выведения его почками. Концентрация лития в плазме может достигать токсических значений. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необхо-

димости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

НПВП могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата и тем самым повышать концентрацию метотрексата в плазме. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. Риск взаимодействия при одновременном применении метотрексата и мелоксикама возможен также у пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль функции почек и формулы крови. Необходимо соблюдать осторожность в случае, если мелоксикам и метотрексат применяются совместно в течение 3 дней, т.к. концентрация метотрексата в плазме может повышаться и, как следствие, возрастает риск возникновения токсических эффектов. Одновременное применение мелоксикама не влияло на фармакокинетику метотрексата в дозе 15 мг в неделю, однако следует принимать во внимание, что гематологическая токсичность метотрексата усиливается при одновременном приеме НПВП.

При одновременном применении с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 и/или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), таких как производные сульфонилмочевины или пробенецид, следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

При совместном применении с гипогликемическими средствами для приема внутрь (например, производными сульфонилмочевины, натеглинидом) возможно взаимодействие, опосредованное CYP2C9, которое может привести к увеличению концентрации, как гипогликемических средств, так и мелоксикама в крови. Пациентам, одновременно принимающим мелоксикам с препаратами сульфонилмочевины или натеглинидом, следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови из-за возможности развития гипогликемии.

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

При одновременном применении мелоксикама с антацидами, циметидином, дигоксином и фуросемидом значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных средств.

Прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку НПВП могут снижать эффективность мифепристона.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность (так же как и при использовании других НПВП) при лечении пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе и пациентов, полу-

чающих антикоагулянты. Пациенты, у которых отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечного кровотечения мелоксикам необходимо отменить.

Желудочно-кишечное кровотечение, язвы и перфорации, потенциально опасные для жизни пациента могут возникать в ходе лечения в любое время, как при наличиистораживающих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у лиц пожилого возраста.

Во время применения НПВП очень редко сообщалось о развитии серьезных аллергических реакций (некоторые из которых заканчивались

смертью пациентов), в том числе эксфолиативного дерматита, синдрома . Стивенса-Джонсона и , токсического эпидермального некролиза. Наибольший риск развития этих реакций у пациентов, по-видимому, отмечается в самом начале курса лечения, эти реакции в большинстве случаев начинались в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков кожной сыпи, изменений слизистых оболочек или любых других симптомов гиперчувствительности мелоксикам должен отменяться, НПВП могут повышать риск развития серьезных тромботических сердечнососудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут приводить к летальному исходу. Этот риск может повышаться по мере увеличения длительности применения НПВП. Наибольший риск может отмечаться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности, а также находящихся на гемодиализе. У пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции почек (то есть, если клиренс креатинина больше 30 мл/мин) снижение дозы не требуется.

При использовании мелоксикама (так же как и большинства других НПВП) сообщалось об эпизодическом повышении уровня трансаминаз или других показателей функции печени в сыворотке крови. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, а также сопровождаются другими признаками поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи), мелоксикам следует отменить, и проводить наблюдение за выявленными лабораторными и клиническими изменениями. У пациентов с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы препарата не требуется. Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, поэтому такие пациенты должны тщательно наблюдаться. Осторожность (как и в случае при-

менения других НПВП) должна соблюдаться при лечении пациентов пожилого возраста, у которых выше вероятность нарушений функции почек, печени и сердца.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, и оказывать влияние на натрийуретический эффект мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии. Рекомендуется клиническое наблюдение пациентов, имеющих риск развития этих осложнений.

Мелоксикам, также как и другие НПВП может маскировать симптомы инфекционного заболевания. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления при использовании. Так же как и на других НПВП, для влияния на прогрессирование необходимо комбинированное лечение заболевания.

Применение НПВП может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Суппозитории не должны применяться у пациентов с какими-либо воспалительными повреждениями прямой кишки или заднего прохода, или у пациентов с недавно отмечавшимся кровотечением из прямой кишки или заднего прохода.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (при появлении головокружений и сонливости).

Форма выпуска

Суппозитории ректальные 7,5 мг и 15 мг. По 5 суппозитория в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной. По одной или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя и адрес места производства лекарственного препарата / организация, принимающая претензии

ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», 680001, Российская Федерация, Хабаровский край,
г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, тел/факс (4212) 53-91-86.

Генеральный директор
ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»



Ю.П. Швец