МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000172- 17 07 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирлокс®
(Mirlox®)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Мирлокс® (Mirlox®)
Международное непатентованное наименование: мелоксикам (meloxicam)
Лекарственная форма: таблетки

Состав:
1 таблетка 7,5 мг содержит:
Действующее вещество: мелоксикам 7,5 мг;
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 63,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 33,75 мг, кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200) 0,5 мг, магния стеарат 1,25 мг, натрия цитрат 15,0 мг, кросповидон 4,0 мг.
1 таблетка 15 мг содержит:
Действующее вещество: мелоксикам 15,0 мг
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 126,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 67,5 мг, кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200) 1,0 мг, магния стеарат 2,5 мг, натрия цитрат 30,0 мг, кросповидон 8,0 мг.

Описание
Таблетки 7,5 мг: таблетки круглые, слегка двояковыпуклые, светло-желтого цвета с гравировкой «B18» на одной стороне.
Таблетки 15 мг: таблетки круглые, слегка двояковыпуклые, светло-желтого цвета с риской на одной стороне и гравировкой «B» выше риски и «19» ниже риски.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).
Код АТХ: M01AC06

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Мелоксикам является нестероидным противовоспалительным препаратом, принадлежащим к семейству оксикамов, обладает противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим свойствами.
Противовоспалительная активность мелоксикама подтверждена в классических моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама, как и других НПВП, неизвестен. Однако

все НПВП (включая мелоксикам) демонстрируют один общий механизм действия: ингибирование биосинтеза простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Фармакокинетика

Всасывание

Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обладает высокой абсолютной биодоступностью после приема внутрь, составляющей примерно 90%.

После однократного приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) мелоксикама в плазме крови достигается в течение 5-6 часов.

Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-5 дней. При приеме один раз в сутки средние концентрации лекарственного вещества при относительно небольших колебаниях между максимальной и минимальной концентрациями составляют 0,4-1,0 мкг/мл для дозы 7,5 мг и 0,8-2,0 мкг/мл для дозы 15 мг (C_{min} и C_{max} в равновесном состоянии, соответственно). Одновременный прием пищи или применение неорганических антацидов не оказывают влияние на степень всасывания мелоксикама.

Распределение

Мелоксикам обладает высокой степенью связывания с белками плазмы, особенно с альбумином (99%). Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает примерно 50% от концентрации мелоксикама в плазме крови.

Объем распределения при внутримышечном и внутривенном введении составляет приблизительно 11 л и характеризуется межиндивидуальной вариабельностью порядка 7-20%. При длительном приеме мелоксикама в дозах 7,5-15 мг объем распределения составляет приблизительно 16 л при колебаниях коэффициента вариабельности от 11 до 32%.

Метаболизм

Мелоксикам интенсивно метаболизируется в печени. В моче определяются 4 фармакологически неактивных метаболита мелоксикама. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется в результате окисления промежуточного метаболита 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также выводится почками, но в меньшем количестве (9% от величины дозы). Исследования *in vitro* указывают на важную роль изофермента CYP2C9 в этом пути метаболизма при минимальном участии изофермента CYP3A4. Два других метаболита, на которые приходится 16% и 4% от величины дозы, вероятно, образуются в результате пероксидазной активности.

Выведение

Мелоксикам выводится преимущественно в форме метаболитов, в равных количествах почками и через кишечник. Менее 5% суточной дозы выводится в неизмененном виде через кишечник, при этом в моче обнаруживаются следовые количества исходного вещества.

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) колеблется от 13 до 25 часов. Общий клиренс плазмы крови после однократного применения составляет 7-12 мл/мин.

Линейность/нелинейность

При применении в дозах от 7,5 г до 15 мг мелоксикам обладает линейной фармакокинетикой.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной/печеночной недостаточностью

Печеночная недостаточность, легкая и умеренная почечная недостаточность не оказывают существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности степень связывания мелоксикама с белками снижена. В терминальной стадии почечной недостаточности увеличение объема распределения может приводить к более высокой концентрации свободного мелоксикама, поэтому таким пациентам не следует назначать дозы выше 7,5 мг в сутки.

Пожилые пациенты

У пожилых мужчин средние значения фармакокинетических показателей близки к соответствующим значениям, наблюдаемым у молодых мужчин. У пожилых женщин наблюдали более высокие значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и более длительный период полувыведения по сравнению с молодыми пациентами обоих полов. У пожилых пациентов средний клиренс плазмы крови в равновесном состоянии был несколько ниже, чем у молодых.

Показания к применению

Симптоматическая терапия: остеоартроз (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к мелоксикаму 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 нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- 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;
- Тяжёлая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтверждённой гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- Активное желудочно-кишечное кровотечение, 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 12 лет;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, 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, антикоагулянты (в том числе варфарин), антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в том числе циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин);
- заболевания периферических артерий;
- пожилой возраст;
- длительное применение НПВП;
- одновременное применение с пеметрекседом;
- одновременное применение с деферазироксом;
- курение;
- частое употребление алкоголя.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Мирлокс® противопоказано во время беременности.

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

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/ простагландина, Мирлокс® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по этому поводу, рекомендуется отмена приема препарата Мирлокс®.

Способ применения и дозы

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 побочных реакций (заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний) рекомендуется начинать лечение с дозы 7,5 мг в день (см. раздел «Особые указания»).
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 лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.
Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.
Общую суточную дозу следует принимать в один прием, во время еды, запивая водой или другой жидкостью.
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 (12-18 лет) составляет 0,25 мг/кг и не должна превышать 15 мг.

Побочное действие
Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением мелоксикама, расценивалась как возможная.
Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомофизиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется согласно критериям ВОЗ и имеет следующую градацию:очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000, < 1/100); редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000); очень редко (< 1/10 000); не установлено (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Побочный эффект	Частота возникновения
Со стороны крови и лимфатической системы	Изменение числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения	Редко
	Анемия	Нечасто
Со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, анафилактоидные/ анафилактические реакции	Не установлено
	Другие реакции гиперчувствительности немедленного типа	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Головокружение, сонливость	Нечасто
Нарушения психики	Спутанность сознания, дезориентация	Не установлено
	Изменение настроения	Часто
Со стороны органов чувств	Конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения, шум в ушах	Редко
	Вертиго	Нечасто

Со стороны желудочно-кишечного тракта	Перфорация желудочно-кишечного тракта	Очень редко
	Скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка	Нечасто
	Гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит	Редко
	Боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Часто
Со стороны печени	Транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина)	Нечасто
	Гепатит	Очень редко
Со стороны кожи и подкожных тканей	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона,	Редко
	Ангионевротический отек	Нечасто
	Буллезный дерматит, мультиформная эритема	Очень редко
	Зуд, кожная сыпь	Нечасто
	Крапивница	Редко
	Фотосенсибилизация	Не установлено
Со стороны дыхательной системы	Бронхиальная астма у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП	Редко
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу	Нечасто
	Ощущение сердцебиения	Редко
Со стороны мочеполовой системы	Острая почечная недостаточность	Очень редко
	Изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи	Нечасто

Совместное применение с лекарственными средствами, угнетающими функцию костного мозга (например, метотрексат), может спровоцировать цитопению.
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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка
Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжёлых случаях:

сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения артериального давления, остановка дыхания, асистолия.
Лечение: антидот не известен, в случае передозировки препарата следует провести: эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию. Колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Другие ингибиторы синтеза простагландина, включая глюкокортикоиды и салицилаты – одновременный прием с мелоксикамом увеличивает риск образования язв в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечных кровотечений (вследствие 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 кровотечения. В случае одновременного применения 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.
Препараты лития – НПВП повышают уровень лития в плазме, уменьшая выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.
Метотрексат – НПВП снижают секрецию метотрексата почками, тем самым повышая его концентрацию в плазме. 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.
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.
Гипотензивные средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, вазодилататоры, диуретики). НПВП снижают эффект гипотензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, так же, как и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при совместном применении с НПВП усиливают снижение клубочковой фильтрации, что может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Колестирамин, связывая мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, приводит к его более быстрому выведению.

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

При применении совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP 2C9 и/или CYP 3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует учитывать возможность фармакокинетического взаимодействия.

Деферазирокс: при одновременном применении мелоксикама и деферазирокса следует соблюдать осторожность, так как может возрастать риск развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пеметрексед: при необходимости одновременного назначения мелоксикама и пеметрекседа пациентам с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 45 до 79 мл/мин), следует прервать прием мелоксикама за 5 дней до, в день приема пеметрекседа и на 2 дня после его приема. Таких пациентов следует тщательно наблюдать, особенно из-за риска миелосупрессии и побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ниже 45 мл/мин) одновременное применение мелоксикама и пеметрекседа не рекомендуется.

У пациентов с нормальной функцией почек (КК $\geq$ 80 мл/мин) следует соблюдать осторожность, так как мелоксикам в дозе 15 мг может приводить к замедлению выведения пеметрекседа, приводя к повышению частоты связанных с ним побочных реакций.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с антидиабетическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном применении антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида, значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Особые указания

Пациенты, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечного кровотечения прием препарата Мирлокс® необходимо прекратить.

Язвы в желудочно-кишечном тракте, перфорация или кровотечение могут возникнуть в ходе лечения в любое время, как при наличии настораживающих 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.

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, сообщающим 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, изменения слизистых оболочек или других признаков

гиперчувствительности должен рассматриваться вопрос о прекращении применения препарата Мирлокс®.

При приеме НПВП описаны случаи повышения риска 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 рецепторов ангиотензина II, 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 гипертензии. 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 применении препарата Мирлокс® (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, прием препарата Мирлокс® следует прекратить 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, Мирлокс® может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/ простагландина, Мирлокс® 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 Мирлокс®.

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.

В состав препарата Мирлокс® входит лактоза, поэтому он противопоказан пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами
Специальные исследования влияния мелоксикама на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Однако при возникновении нарушений зрения, сонливости, головокружения или других нарушений со стороны центральной нервной системы рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска
Таблетки 7,5 мг: 10 таблеток в блистер Алюм./ПВХ/ПВДХ.
По 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.
Таблетки 15 мг: 10 таблеток в блистер Алюм./ПВХ/ПВДХ.
По 1 или 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
По рецепту

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель
Юникем Лабораториз Лимитед, Индия
17/18 Пилерне Инд. Эстэйд, Пилерне, Бардэз, ГОА

Претензии потребителей направлять по адресу:
Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,
Тел: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.