

ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного препарата  
для медицинского применения  
МЕЛОКСИКАМ АВЕКСИМА

**Регистрационный номер:** ЛП-000212

**Торговое название:** МЕЛОКСИКАМ АВЕКСИМА

**Международное непатентованное название:** мелоксикам

**Химическое название:** 4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксаимид 1,1-диоксид.

**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 E<sub>2</sub>, 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 возникли 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) и базальными концентрациями (C<sub>min</sub>) 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 фармакокинетическими 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 артропатии, 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;
- Тяжёлые соматические заболевания;
- Сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральные глюкокортикостероиды (в том числе преднизолон), антикоагулянты (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, планирующим 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**

Внутрь, 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.

*Подростки*

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, анафилактические 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 мифепристомом.

*Диуретики.*

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

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

НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагладинов, 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, диоксина 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 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, 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 гипертензии. Поэтому необходим 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 из аптек**

Отпускают по рецепту.

**Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес:**

ОАО «Авексима»

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

**Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей:**

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.