

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

МЕЛОКСИКАМ

(MELOXICAM)

Склад:

діюча речовина: 1 супозиторій містить мелоксикаму 15 мг;

допоміжна речовина: твердий жир.

Лікарська форма. Супозиторії ректальні

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Код АТС M01A C06.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування:

- больового синдрому при остеоартритах (артрозах, дегенеративних захворюваннях суглобів);
- ревматоїдних артритів;
- анкілозивних спондилітів.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до мелоксикаму або до інших компонентів препарату.

Мелоксикам не можна призначати пацієнтам, які мають симптоми бронхіальної астми, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янку, пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ, оскільки можливі реакції перехресної гіперчутливості.

Також протипоказаннями є:

- активна форма або нещодавня поява виразки у травному тракті/перфорації;
- запальне захворювання товстого кишечника в активній формі (хвороба Крона або виразковий коліт);
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- маніфестна шлунково-кишкова кровотеча, нещодавня цереброваскулярна кровотеча або системні порушення згортання крові;
- тяжка неконтрольована серцева недостатність;
- проктит в анамнезі та ректальна кровотеча.

Мелоксикам протипоказаний для застосування як знеболювальний засіб у післяопераційному періоді при коронарному шунтуванні.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням супозиторія необхідно:

- по лінії перфорації блістерної упаковки відірвати один супозиторій у первинній упаковці;
- далі необхідно потягнути за краї плівки, розриваючи її у різні боки, і звільнити супозиторій від первинної упаковки.

Застосовувати дорослим і дітям від 12 років:

Остеоартрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Ревматоїдні артрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Анкілозивні спондиліти: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Максимально рекомендована добова доза мелоксикаму для дорослих становить 15 мг.

Оскільки зі збільшенням дози і тривалості лікування підвищується ризик виникнення побічних реакцій, необхідно застосовувати найменшу ефективну добову дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

При комбінованому призначенні різних форм препаратів мелоксикаму (капсули, таблетки, супозиторії, розчин) загальна добова доза не має перевищувати 15 мг.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи диференційну лейкоцитарну формулу), лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

Одночасний прийом потенційно мієлотоксичного препарату, особливо метотрексату, може призводити до виникнення цитопенії.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції та інші алергічні реакції негайного типу.

Психічні розлади: сплутаність свідомості, дезорієнтація, зміна настрою.

Неврологічні розлади: запаморочення, сонливість, головний біль.

З боку органів зору: розлади функції зору, що включають нечіткість зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго, шум у вухах.

Кардіальні порушення: відчуття серцебиття.

Судинні розлади: підвищення артеріального тиску, припливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: бронхіальна астма у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗЗ.

З боку травного тракту: шлунково-кишкова перфорація, прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, виразка дванадцятипалої кишки, коліт, гастрит, езофагіт, стоматит, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, відрижка.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразкування або перфорація можуть бути потенційно летальними.

Розлади гепатобіліарної системи: гепатит, порушення біохімічних показників функції печінки (наприклад підвищення трансаміназ або білірубіну).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: токсичний епідермальний некроз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, поліморфна еритема, висипання, кропив'янка, фотосенсибілізація, свербіж.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки).

Застосування нестероїдних протизапальних засобів може супроводжуватися розладами сечовипускання, включаючи гостру затримку сечі.

Загальні порушення та порушення у місці введення: набряк, печіння, свербіж в аноректальній ділянці.

Передозування.

У разі передозування рекомендовані загальні підтримуючі засоби, оскільки антидот невідомий. Під час клінічних досліджень було виявлено, що холестирамін прискорює виведення мелоксикаму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Мелоксикам протипоказаний у період вагітності.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрохізисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності.

Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування.

У період III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати для плода ризик:

- ☐ серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- ☐ порушення роботи нирок, що може розвинути у ниркову недостатність з олігогідроамніоном.

Можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого:

- ☐ можливого продовження часу кровотечі, проти агрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- ☐ пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Хоча конкретних даних щодо мелоксикаму немає, про НПЗЗ відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко, тому мелоксикам протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Діти.

Препарат застосовується для лікування дітей віком від 12 років.

Особливості застосування.

Як і щодо застосування інших НПЗЗ, при застосуванні препарату потрібно пильно слідкувати за станом пацієнтів зі шлунково-кишковими захворюваннями і тими, хто приймає антикоагулянти. Заборонено призначати мелоксикам, якщо є пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча.

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, потенційно летальні шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування при наявності чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі. Найбільш серйозні наслідки спостерігалися у пацієнтів літнього віку.

При застосуванні нестероїдних протизапальних засобів у дуже поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були летальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігався на початку лікування, при цьому у більшості випадків такі реакції з'являлися протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипань, уражень слизових оболонок або інших ознак надмірної чутливості необхідно припинити застосування препарату.

Нестероїдні протизапальні засоби можуть збільшувати ризик появи серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути летальними. При збільшенні тривалості лікування цей ризик може зростати. Такий ризик може збільшуватись у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або з факторами ризику розвитку таких захворювань.

Через можливість виникнення побічних ефектів на шкірі та слизових оболонках слід звертати особливу увагу на появу таких симптомів. При появі побічних ефектів лікування мелоксикамом слід припинити. НПЗЗ інгібують синтез ниркових простагландинів, який відіграє важливу роль у підтримуванні ниркового кровотоку. У пацієнтів зі зниженим об'ємом крові та зниженим нирковим кровотоком застосування НПЗЗ може спричинити ниркову недостатність, що має оборотний характер після припинення лікування НПЗЗ. Найбільший ризик такої реакції має місце у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з дегідратацією, із застійною серцевою недостатністю, у хворих на цироз печінки, з нефротичним синдромом і хронічними ренальними порушеннями, а також у хворих, які отримують супутню терапію з діуретиками, інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину-II, або після об'ємних хірургічних втручань, що призвели до гіповолемії. Таким пацієнтам потрібен контроль діурезу та контроль функції нирок на початку терапії. У поодиноких випадках НПЗЗ можуть призводити до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або до розвитку нефротичних синдромів.

Доза мелоксикаму пацієнтам із термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 7,5 мг (у вигляді таблеток). Для хворих із незначними або помірними ренальними порушеннями дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну понад 25 мл/хв).

Як і при лікуванні більшістю НПЗЗ, описані поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ або інших параметрів функції печінки. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При стійкому та значному відхиленні від норми показників функції печінки лікування мелоксикамом слід припинити та провести контрольні тести. Для хворих із клінічно стабільним перебігом цирозу печінки не слід знижувати дози мелоксикаму. Ослаблені хворі потребують більш ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗЗ, треба бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких має місце більш імовірне зниження функції нирок, печінки та серця.

НПЗЗ можуть посилити затримку натрію, калію та рідини і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків, що може спричинити або посилити серцеві порушення або артеріальну гіпертензію. Таким пацієнтам рекомендується проведення клінічного моніторингу.

Мелоксикам, як і будь-який інший НПЗЗ, може маскувати симптоми інфекційних захворювань.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами немає. Однак при розвитку таких побічних явищ, як розлад функції зору, запаморочення, сонливість або інші порушення з боку центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші інгібітори простагландинсинтетази, включаючи глюкокортикоїди і саліцилати (ацетилсаліцилова кислота): поєднане введення інгібіторів простагландинсинтетази через синергічну дію може призводити до збільшення ризику кровотечі та появи виразок у травному тракті, тому таке поєднане лікування не рекомендується. Мелоксикам не рекомендується застосовувати разом з іншими нестероїдними протизапальними засобами.

Пероральні антикоагулянти, антитромбоцитарні засоби, гепарин при системному введенні, тромболітичні засоби, а також селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищується ризик кровотечі через гальмування функції тромбоцитів. При необхідності такого поєднаного лікування рекомендується здійснювати ретельний нагляд.

Літій: мають місце дані щодо НПЗЗ, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові.

Рекомендовано контролювати вміст літію у плазмі крові на початку лікування, при доборі дози та при припиненні лікування мелоксикамом.

Метотрексат: НПЗЗ можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗЗ пацієнтам з високою дозою метотрексату (більш ніж 15 мг/тиждень). Ризик взаємодії НПЗЗ і метотрексату слід враховувати також пацієнтам із низькою дозою метотрексату, зокрема пацієнтам із порушеною функцією нирок. У випадку, коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватись застережень у випадку, коли прийом НПЗЗ і метотрексату триває три дні поспіль, оскільки плазматичний рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗЗ.

Контрацепція: НПЗЗ знижують ефективність протизаплідних засобів.

Діуретики: лікування НПЗЗ зневоднених хворих пов'язано з потенціальним ризиком появи гострої ниркової недостатності, тому перед початком лікування слід контролювати функцію нирок, а надалі, при одночасному застосуванні мелоксикаму та діуретиків хворим необхідно отримувати адекватну кількість рідини.

Антигіпертензивні препарати (наприклад бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, вазодилататори, діуретики): НПЗЗ зменшують антигіпертензивний ефект, що пов'язано з інгібуючим впливом на вазодилататорні простагландини.

НПЗЗ та антагоністи рецепторів ангіотензину-II, а також інгібітори АПФ мають синергічний ефект на зменшення клубочкової фільтрації. У пацієнтів з існуючим порушенням ниркової функції це може призвести до гострої ниркової недостатності.

Холестирамін зв'язує мелоксикам у гастроінтестинальному тракті, призводячи до його швидкого виведення.

НПЗЗ можуть посилювати нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини, що потребує значного контролю функції нирок при одночасному застосуванні препаратів. Мелоксикам майже повністю руйнується шляхом печінкового метаболізму, приблизно дві третини якого відбуваються за посередництвом цитохрому (СYP) P450 та одна третина – шляхом пероксидазного окислення.

Можлива фармакокінетична взаємодія мелоксикаму та інших препаратів на етапі метаболізму за рахунок впливу їх на СYP 2C9 та/або СYP 3A4.

Взаємодії мелоксикаму з антацидами, циметидином, дигоксином і фуросемідом при одночасному прийомі не виявлено.

Не можна виключати взаємодії препарату з пероральними антидіабетичними засобами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний лікарський засіб класу енолієвої кислоти, що чинить протизапальну, аналгетичну та жарознижуючу дію. Мелоксикам має високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Загальний механізм перелічених ефектів може полягати у здатності Мелоксикаму інгібувати біосинтез простагландинів – медіаторів запалення.

Безпечніший механізм дії Мелоксикаму пов'язується із селективним інгібуванням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з циклооксигеназою-1 (ЦОГ-1). Терапевтичний ефект НПЗЗ пов'язаний з інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 призводить до побічних ефектів з боку шлунка та нирок.

Селективність інгібування ЦОГ-2 мелоксикамом підтверджена багатьма дослідниками як *in vitro*, так і *ex vivo*. Мелоксикам (15 мг) переважно інгібує ЦОГ-2 *ex vivo*, що підтверджується більшим інгібуванням продукції PGE_2 у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом порівняно з продукцією тромбоксану у згорнутій крові (ЦОГ-1). Ці ефекти – дозозалежні. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів або на час кровотечі при застосуванні рекомендованих доз *ex vivo*, тоді як індометацин, диклофенак, ібупрофен і напроксен значно інгібують агрегацію тромбоцитів і подовжують кровотечу.

Клінічні дослідження встановили низьку частоту шлунково-кишкових побічних явищ (перфорації, утворення виразок і кровотечі) при застосуванні рекомендованих доз мелоксикаму порівняно зі стандартними дозами інших НПЗЗ.

Фармакокінетика.

Мелоксикам добре абсорбується з травного тракту, що відображається у високій абсолютній біодоступності (89 %).

Було продемонстровано біоеквівалентність супозиторіїв капсулам. При застосуванні одного супозиторію максимальна концентрація мелоксикаму у плазмі крові досягається після 5-6 годин.

Стабільні концентрації досягаються на 3-5-ту добу.

Одноразовий прийом добової дози зумовлює концентрацію препарату у плазмі крові з відносно невеликими коливаннями між піковою і найнижчою її точкою у межах від 0,8-2 мкг/мл для дозування по 15 мг (C_{min} і C_{max} у стабільній рівноважній концентрації).

Максимальна стабільна рівноважна концентрація у плазмі крові після застосування супозиторіїв досягається після приблизно 5 годин.

Безперервне лікування протягом тривалого періоду (наприклад 6 місяців) не призводило до змін фармакокінетичних параметрів порівняно з параметрами після 2 тижнів застосування мелоксикаму по 15 мг на добу. Будь-які зміни є також малоймовірними і при тривалості лікування більше 6 місяців.

Розподіл. У плазмі понад 99 % зв'язується з білками плазми крові (переважно з альбуміном). Мелоксикам проникає у синовіальну рідину у концентрації приблизно вдвічі меншій, ніж у плазмі крові.

Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л. Індивідуальні відхилення становлять 30-40 %.

Біотрансформація. Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці. Мелоксикам майже повністю метаболізується до чотирьох фармакологічних інертних метаболітів. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози), формується шляхом окислення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикам, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як CYP3A4 ізоenzими сприяють меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Виведення. Екскреція мелоксикаму – переважно у формі метаболітів – чиниться в однаковій кількості із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється незмінною в кал, тоді як тільки сліди незмінних складових виділяються в сечу. Період напіввиведення становить приблизно 20 годин.

Плазмовий кліренс становить 8 мл/хв.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова та ниркова недостатність. Печінкова або ниркова недостатність суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. При термінальній нирковій недостатності зростання об'єму розподілу може призвести до підвищення концентрації вільного мелоксикаму.

Пацієнти літнього віку. Середній плазмовий кліренс у стабільній рівноважній концентрації у людей літнього віку був дещо нижчим, ніж у молодих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: супозиторії світло-жовтого з зеленуватим відтінком кольору, кулеподібної форми. Допускається наявність нальоту на поверхні супозиторію.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 5 супозиторіїв у блістері; по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження.

Україна, 61115, м. Харків, вул. 17-го Партз'їзду, 36.