

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
АРТМЕЛОК®

Международное непатентованное название: Meloxicam.

Лекарственная форма и ее описание: круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с возможным наличием мраморности и с риской на одной стороне.

Состав: каждая таблетка в качестве активного вещества содержит 15 мг мелоксикама.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Код ATC: M01AC06

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. АРТМЕЛОК® - нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), относится к производным эноловой кислоты, оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов - известных медиаторов воспаления.

In vivo мелоксикам ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почек.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВС, 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*. In vivo установлено, что мелоксикам активнее ингибиравал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E₂, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы. In vivo показано, что мелоксикам в рекомендуемых дозах не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения в отличие от индометацина, диклофенака, ибuproфена и напроксена, которые значительно подавляли агрегацию тромбоцитов и увеличивали время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом возникали реже при приеме мелоксикама, чем при приеме других НПВС, 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.

Фармакокинетика. Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствует его высокая абсолютная биодоступность при приеме внутрь (89%).

1

При однократном приеме лекарственного средства в виде таблеток средняя максимальная концентрация в плазме достигается в течение 5-6 час. 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 0,8-2,0 мкг/мл. Максимальная концентрация в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики при приеме таблеток достигается в течение 5-6 час.

Концентрации мелоксикама после постоянного приема лекарственного средства в течение более 1 года, сходны с концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

Одновременный прием пищи не влияет на всасывание мелоксикама.

Мелоксикам хорошо связывается с протеинами плазмы (с альбуминами - 99%) Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость; местные концентрации составляют примерно 50% от концентраций в плазме. Объем распределения низкий, в среднем составляет 11 л. Индивидуальные колебания -30-40%.

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 CYP 2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP 3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16% и 4% от величины дозы лекарственного средства) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Мелоксикам выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. В неизмененном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения мелоксикама составляет 20 часов.

Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5 - 15 мг при приеме внутрь.

Недостаточность функции печени, а также слабо или умеренно выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. При терминальной 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.

У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период устойчивого состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов.

Показания к применению:

- симптоматическое кратковременное лечение активированных артрозов;
- симптоматическое долговременное лечение ревматоидного артрита (хронический полиартрит) или анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева).

Способ применения и дозы

Лекарственное средство АРТМЕЛОК® применяется внутрь.

Дневная доза назначается в виде однократного приема во время еды со стаканом воды или другой жидкости. При применении самой низкой эффективной дозы лекарственного средства, контролирующей симптомы заболевания в течение короткого интервала времени, выраженность побочного действия может быть минимальной. Терапевтическая эффективность и безопасность данного средства должна регулярно контролироваться, в частности, у больных активированным артрозом.

11.05.14

Активизированные артрозы: доза составляет 7,5 мг (полтаблетки 15 мг) в день. При отсутствии терапевтического эффекта эта доза может быть увеличена до 15 мг в день (одна таблетка 15 мг).

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: доза составляет 15 мг (одна таблетка 15 мг) в день. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг (половина таблетки 15 мг) в день.

ДНЕВНАЯ ДОЗА 15 МГ АРТМЕЛОКА® НЕ ДОЛЖНА ПРЕВЫШАТЬСЯ.

Особые группы пациентов:

Пожилые пациенты и пациенты с повышенным риском побочных реакций: у пожилых пациентов при длительном лечении ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита, а также у лиц с повышенным риском побочных реакций суточная доза мелоксикама не должна превышать 7,5 мг.

Пациенты с ограничением функции почек: у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, дневная доза мелоксикама не должна превышать 7,5 мг; у пациентов с легким или умеренным ограничением функции почек (клиренс креатинина не менее 25 мл/мин) снижение дозы не требуется.

Пациенты с ограничением функции печени: у пациентов с легким или умеренным ограничением функции печени снижение дозы не требуется.

Дети и молодые люди: мелоксикам противопоказан детям и молодым людям младше 16 лет.

Побочное действие

Со стороны желудочно-кишечного тракта: > 1% - диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея; 0,1%-1% - преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина), отрыжка, эзофагит, гастроуденальная язва, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, стоматит; < 0,1% - перфорация желудочно-кишечного тракта, колит, гепатит, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, эрозивно-язвенное поражение и перфорация ЖКТ потенциально могут приводить угрожающим жизни состояниям.

Гематологические: > 1% - анемия; 0,1% - изменение формулы крови, включая изменение лейкоцитарной формулы, лейкопения и тромбоцитопения. Предрасполагающим фактором для возникновения цитопении является одновременное применение потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата.

Дерматологические: > 1% - зуд, кожная сыпь; 0,1% - крапивница; < 0,1% - фотосенсибилизация. В редких случаях возможно развитие буллезных реакций, мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза.

Со стороны органов дыхания: < 0,1% - у предрасположенных пациентов после назначения аспирина или других НПВС, включая мелоксикам, сообщалось об остром развитии бронхиальной астмы.

Со стороны центральной нервной системы: > 1% - дурнота, головная боль; 0,1%-1% - головокружение, шум в ушах, сонливость; < 0,1% - спутанность сознания, нарушение ориентации, изменение настроения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: > 1% - отеки; 0,1% - повышение артериального давления, сердцебиение, чувство прилива крови к лицу.

Со стороны мочеполовой системы: 0,1% - изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови); < 0,1% - острая почечная недостаточность при применении НПВС могут возникнуть интерстициальный нефрит, альбуминурия и гематурия, однако связь этих изменений с применением мелоксикама пока не установлена.

Со стороны зрения: < 0,1% - конъюнктивит, нарушения зрения, в т.ч. нечеткость зрения.

EXPERT/DATA *huk* EXPERT/DATA *Kozak* 11.05.14

Реакции гиперчувствительности: <0,1% - ангионевротический отек и реакции гиперчувствительности немедленного типа, в т.ч. анафилактоидные/анафилактические реакции.

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому компоненту готовой лекарственной формы. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС. Лекарство нельзя назначать пациентам, у которых ранее после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВС отмечались симптомы бронхиальной астмы, полипоз носа, ангионевротический отек или крапивница.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Гастроинтестинальное кровотечение или перфорация в анамнезе в связи с предыдущей терапией НПВС.
- Существующие или имевшиеся в анамнезе пептические язвы или геморрагии (минимум 2 разных эпизода подтвержденной ультерации или кровотечения).
- Гастроинтестинальное кровотечение, церебоальное кровотечение в прошлом или другая повышенная склонность к кровотечениям.
- Тяжелая недостаточность функции печени.
- Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ).
- Явное желудочно-кишечное кровотечение, недавнее цереброваскулярное кровотечение или другое кровотечение
 - Тяжелая неконтролируемая сердечная недостаточность
 - Дети и молодые люди младше 16 лет.
 - Беременность или кормление грудью.

Беременность и лактация

Мелоксикам противопоказан во время беременности. Подавление синтеза простагландинов может оказывать нежелательное воздействие на беременность и развитие плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на увеличение риска самопроизвольных абортов и пороков сердца у плода после применения ингибиторов синтеза простагландинов во время беременности. Абсолютный риск развития пороков сердца увеличивался с менее 1% до 1.5%. Такой риск повышается с увеличением дозы и продолжительности терапии.

В III триместре беременности применение ингибиторов синтеза простагландинов может привести к следующим нарушениям развития плода:

- преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия вследствие токсического воздействия на сердечно-легочную систему;
- дисфункция почек, с дальнейшим развитием почечной недостаточности с уменьшением количества амниотической жидкости.

У матери во время родов может увеличиваться продолжительность кровотечения и снижаться сократительная способность матки, и как следствие, увеличиваться время родов. Известно, что НПВС проникают в грудное молоко, поэтому мелоксикам не рекомендуется применять в период кормления грудью.

Передозировка

Антидот не известен. В случае передозировки лекарственного средства следует провести: промывание желудка и общую поддерживающую терапию. В клинических исследованиях показано, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие НПВС, в т.ч. салицилаты (ацетилсалициловая кислота): одновременное применение более чем одного НПВС увеличивает риск образования язв в ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений вследствие синергизма действия. Совместное применение мелоксикама и других НПВС не рекомендуется. Совместное применение аспирина (1000 мг 3 раза в сут) и

REAGENTS DATA *[Signature]* 11.05.17

мелоксикама у здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC (10%) и C_{max} (24%) мелоксикама. Клиническое значение этого взаимодействия не известно.

Антикоагулянты для приема внутрь, антиагреганты, гепарин для системного применения, тромболитические средства: повышение риска кровотечения. В случае невозможности избежать одновременного применения этих препаратов, необходимо тщательное наблюдение за эффектом антикоагулянтов.

Литий. НПВС повышают концентрацию лития в плазме за счет снижения почечной экскреции лития. Концентрация лития в плазме может достигать токсических значений. Совместное применение лития и НПВС не рекомендуется. В случае необходимости такой комбинированной терапии следует контролировать концентрацию лития в плазме в начале лечения, при подборе дозы и отмене мелоксикама.

Метотрексат. НПВС могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата и таким образом увеличивать концентрацию метотрексата в плазме. В связи с этим больным, получающим высокие дозы метотрексата (более 15 мг в неделю) одновременное применение НПВС не рекомендуется. Риск взаимодействия при одновременном применении метотрексата и НПВС возможен также у пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. При необходимости комбинированной терапии следует контролировать формулу крови и функцию почек. Необходимо соблюдать осторожность в случае, если НПВС и метотрексат применяются одновременно в течение 3 дней, т.к. концентрация метотрексата в плазме может повышаться и, как следствие могут возникать токсические эффекты. 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 с НПВС.

Контрацепция. Ранее сообщалось о снижении эффективности внутриматочных контрацептивных устройств при применении НПВС. Это наблюдение требует дальнейшего подтверждения.

Диуретики. Применение НПВС повышает риск развития острой почечной недостаточности у пациентов с обезвоживанием. У пациентов, получающих мелоксикам и диуретики, должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

Антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилататоры, диуретики). НПВС снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Совместное применение НПВС и антагонистов рецепторов ангиотензина II (также как и ингибиторов АПФ) усиливает эффект снижения гломеруллярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек это может привести к развитию острой почечной недостаточности.

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

НПВС, оказывая действие на почечные простагландинны, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина. В случае проведения комбинированной терапии следует контролировать функцию почек.

Мелоксикам выводится из организма преимущественно путем печеночного метаболизма, около 2/3 количества препарата, подвергающегося метаболизму в печени, разрушается ферментами системы цитохром P-450 (основной путь метаболизма - цитохром 2C9, дополнительный - цитохром 3A4), около 1/3 метаболизируется другими системами, например, путем перекисного окисления. При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать СYP 2C9 и/или СYP 3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

REBT/951105.1

При одновременном применении мелоксикама и антацидов, циметидина, дигоксина или фуросемида значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было. Нельзя исключить возможность взаимодействия с пероральными антидиабетическими средствами.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность (так же, как и при использовании других НПВС) при лечении пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе и у пациентов, получающих 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 АРТМЕЛОК® необходимо отменить.

Как и при использовании других НПВС, желудочно-кишечное кровотечение, язвы и перфорации, потенциально опасные для жизни пациента могут возникать 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.

Особое внимание следует уделять пациентам, сообщающим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек. В таких случаях должен рассматриваться вопрос о прекращении применения лекарственного средства АРТМЕЛОК®.

НПВС ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВС у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным объемом циркулирующей крови может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВС функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пациенты пожилого возраста; больные, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или явные заболевания почек; пациенты, получающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, приводящие к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

В редких случаях НПВС могут вызвать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, медуллярный почечный некроз или нефротический синдром.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе доза препарата АРТМЕЛОК® не должна превышать 7,5 мг. У пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции почек (то есть, если клиренс креатинина больше 25 мл/мин) снижение дозы не требуется.

При использовании препарата АРТМЕЛОК® (так же, как и большинства других НПВС) 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, АРТМЕЛОК® следует отменить, и проводить наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

У пациентов с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы лекарственного средства не требуется.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, поэтому такие пациенты должны тщательно наблюдаться. Осторожность (как и в случае применения других НПВС) должна соблюдаться при лечении пациентов пожилого возраста, у которых выше вероятность нарушений функции почек, печени и сердца.

Применение НПВС 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.

PERT/DATA
REPRINT/DATA - *Б.И. Григорьев* 11.05.14

Мелоксикам, также, как и другие НПВС может маскировать симптомы инфекционного заболевания.

Применение мелоксикама, как и других лекарственных средств, блокирующих циклооксигеназу/синтез простагландинов, может влиять на fertильность, поэтому не рекомендуется женщинам, желающим забеременеть. При нарушении способности к зачатию у женщин или проведении обследования по поводу бесплодия необходимо рассмотреть вопрос об отмене мелоксикама.

При проведении терапии мелоксикамом требуется контроль и консультации пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью (от легкой до декомпенсированной) в анамнезе, так как сообщалось о возможности включения жидкости в клетки и возникновения отеков на фоне терапии НПВС. Клинический мониторинг артериального давления рекомендован у больных из группы риска перед началом и сразу после начала приема мелоксикама. Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение некоторых НПВС, включая мелоксикам, особенно в высоких дозах и в долговременном режиме, связано с риском артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда, инсульт). Для мелоксикама такой риск к настоящему времени не исключен. Решение о назначении мелоксикама пациентам с повышенным артериальным давлением, сердечной недостаточностью, существующим ишемическим заболеванием сердца и цереброваскулярной патологией должно приниматься только после тщательного взвешивания всех вопросов риска и пользы для пациента. Такой же подход следует применять и перед назначением длительного лечения мелоксикамом пациентам, имеющим факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, повышенное артериальное давление, дислипидемия, диабет, курение).

Управление транспортом и механизмами.

Специальных исследований в отношении влияния мелоксикама на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводилось. От этой деятельности следует воздерживаться пациентам с нарушениями зрения, пациентам, отмечающим сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы.

Форма выпуска: таблетки по 15 мг в контурной ячейковой упаковке №10х2. 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещаются в пачки из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Срок годности указан на упаковке. Данное лекарственное средство нельзя использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

АРТМЕЛОК® отпускают по рецепту врача.

Производитель: ООО “Фармтехнология” Республика Беларусь, 220024, г. Минск, ул. Корженевского , 22.

**По заказу ООО “Гига Фарм”. Тел. +37494000264. E-mail: gig.am@mail.ru ,
www.gigafarm.ru**

“АРТМЕЛОК®” является торговой маркой ООО «Гига Фарм».

EXPERT/DATA_ *Соф*

EC/INT/DATA - 11.05.14 *А*

4