

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
18.08.2011 № 520
Регистрационное удостоверение
№ UA/11608/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины

№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

РЕВМАЛГИН
(REUMALGIN)

Состав:

действующее вещество: meloxicam;

1 суппозиторий содержит мелоксикама пересчете на 100 % сухое вещество 15,0 мг.

вспомогательные вещества: твердый жир, масло касторовое полиэтиоксилированное гидрогенизированное.

Лекарственная форма. Суппозитории ректальные.

Фармакотерапевтическая группа.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

Код АТС M01A C06.

Клинические характеристики.

Показания.

Симптоматическое лечение:

- болевого синдрома при остеоартритах (артрозах, дегенеративных заболеваниях суставов);
- ревматоидных артритов;
- анкилозирующих спондилитов.

Противопоказания.

Известная гиперчувствительность к мелоксикаму или к другим компонентам лекарственного средства.

Мелоксикам нельзя назначать пациентам, у которых наблюдаются симптомы астмы, назальные полипы, ангионевротический отек или крапивница, связанные с применением ацетилсалicyловой кислоты или других НПВП, поскольку возможны реакции перекрестной гиперчувствительности.

Также противопоказаниями являются:

- активная форма или недавнее развитие язвы в пищеварительном тракте/перфорации;
- воспалительное заболевание толстого кишечника в активной форме (болезнь Крона или язвенный колит);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность без применения диализа;
- манифестное желудочно-кишечное кровотечение, недавнее цереброваскулярное кровотечение или системные нарушения свертывания крови;

- тяжелая неконтролируемая сердечная недостаточность;
- проктит в анамнезе и ректальное кровотечение.

Мелоксикам противопоказан для применения в качестве обезболивающего средства в период операционном периоде при аортокоронарном шунтировании.

Способ применения и дозы.

Взрослые

Остеоартриты: 15 мг/сутки (1 суппозиторий).

Ревматоидные артриты: 15 мг/сутки (1 суппозиторий).

Анкилозирующие спондилиты: 15 мг/сутки (1 суппозиторий).

Максимально рекомендуемая суточная доза мелоксикама для взрослых составляет 15 мг.

Поскольку с увеличением дозы и продолжительности лечения повышается риск возникновения побочных реакций, необходимо применять наименьшую эффективную суточную дозу в течение кратчайшего периода лечения.

При комбинированном применении различных форм препарата (капсулы, таблетки, суппозитории, супспензия или раствор для инъекций) общая суточная доза мелоксикама не должна превышать 15 мг.

Побочные реакции.

Сообщается о некоторых побочных эффектах, которые могут сопровождать применение мелоксикама.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: отклонения показателей крови от нормы (включая дифференциальную лейкоцитарную формулу), лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Одновременный прием потенциально миелотоксического препарата, особенно метотрексата, может привести к возникновению цитопении.

Со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция и другие аллергические реакции немедленного типа.

Психические расстройства: спутанность сознания,dezориентация, изменение настроения.

Неврологические расстройства: головокружение, сонливость, головная боль.

Со стороны органов зрения: нарушения функции зрения, включающие нечеткость зрения, конъюнктивит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго, шум в ушах.

Кардиальные нарушения: ощущение сердцебиения.

Сосудистые нарушения: повышение артериального давления, гиперемия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту и другие НПВП.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечная перфорация, скрытое или макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение, язва двенадцатиперстной кишки, колит, гастрит, эзофагит, стоматит, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, запор, метеоризм, отрыжка.

Желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление или перфорация могут быть потенциально летальными.

Расстройства гепатобилиарной системы: гепатит, нарушение биохимических показателей функции печени (например, повышение уровня трансамина или билирубина).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, буллезный дерматит, полиморфная эритема, сыпь, крапивница, фотосенсибилизация, зуд.

Со стороны мочевыделительной системы: оструя почечная недостаточность, изменения показателей функции почек (повышение креатинина и/или мочевины сыворотки).

Применение НПВП может сопровождаться расстройствами мочеиспускания, включая острую задержку мочи.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: отек.

Передозировка. В случае передозировки рекомендуются общие поддерживающие лекарственные средства, поскольку антидот неизвестен. Во время клинических исследований было обнаружено, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Несмотря на то, что во время доклинических исследований тератогенного эффекта не обнаружили, мелоксикам не следует применять в период беременности и кормления грудью. Применение мелоксикама, как и других лекарственных средств, ингибирующих синтез циклооксигеназы/простагландинов, может навредить оплодотворению, из-за чего не рекомендуется женщинам, которые пытаются забеременеть. Более того, женщинам, у которых наблюдаются проблемы с оплодотворением или которые проходят обследования по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос о прекращении применения мелоксикама.

Дети.

Препарат не применяют для лечения детей до 12 лет.

Особенности применения.

Как и при применении других НПВП, во время применения препарата нужно внимательно следить за состоянием пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями и теми, кто принимает антикоагулянты. Запрещено назначать мелоксикам, при наличии пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения.

Как и при применении других НПВП, потенциально летальные желудочно-кишечные кровотечения, язва или перфорация могут возникнуть в процессе лечения в любое время при наличии или без предварительных симптомов либо серьезных желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе. Наиболее серьезные последствия наблюдались у людей пожилого возраста.

В очень редких случаях при применении НПВП наблюдались серьезные кожные реакции, некоторые из них были летальными, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Наиболее высокий риск появления таких реакций наблюдался в начале лечения, при этом в большинстве случаев такие реакции возникали в течение первого месяца лечения. При первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых оболочек или других признаков чрезмерной чувствительности необходимо прекратить применение мелоксикама.

НПВП могут увеличивать риск появления серьезных сердечно-сосудистых тромботических явлений, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут быть летальными. При увеличении продолжительности лечения этот риск может возрастать. Такой риск может увеличиваться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии у них факторов риска развития таких заболеваний.

Из-за возможности возникновения побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек следует обращать особое внимание на появление таких симптомов. При появлении побочных эффектов лечение мелоксикамом следует прекратить.

НПВП ингибируют синтез почечных простагландинов, которые играют важную роль в поддержании почечного кровотока. У пациентов со сниженным объемом крови и сниженным почечным кровотоком применение НПВП может вызывать почечную недостаточность, которая имеет обратимый характер после прекращения лечения НПВП.

Наибольший риск такой реакции имеет место у пациентов пожилого возраста, у пациентов с дегидратацией, застойной сердечной недостаточностью, у больных циррозом печени, нефротическим синдромом и хроническими реальными нарушениями, а также у больных, получающих сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II, либо после объемных хирургических вмешательств, которые привели к гиповолемии. Таким пациентам необходим контроль диуреза и контроль функции почек в начале терапии.

В редких случаях НПВП могут приводить к интерстициальным нефритам, гломерулонефритам, ренальным медуллярным некрозам или к развитию нефротического синдрома.

Доза мелоксикама для пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на диализе, не должна превышать 7,5 мг (в виде таблеток). Для больных с незначительными или умеренными ренальными нарушениями дозу можно не снижать (уровень клиренса креатинина больше чем 25 мл/мин).

Как и при лечении большинством НПВП, описаны единичные случаи повышения уровня трансамина или других параметров функции печени. В большинстве случаев эти отклонения были незначительными и носили временный характер. При стойком и значительном отклонении от нормы показателей функции печени лечение мелоксикамом следует прекратить и провести контрольные тесты. Для больных с клинически стабильным течением цирроза печени не следует снижать дозу мелоксикама. Ослабленные больные требуют более тщательного наблюдения. Как и при лечении другими НПВП, надо быть осторожными в отношении больных пожилого возраста, у которых имеет место более вероятное снижение функции почек, печени и сердца.

НПВП могут усилить задержку натрия, калия и воды и повлиять на натрийуретический эффект диуретиков, что может привести к развитию или усилить сердечные нарушения или артериальную гипертензию. Таким пациентам рекомендуется проведение клинического мониторинга.

Мелоксикам, как и любой другой НПВП, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Отсутствуют какие-либо данные о влиянии препарата на способность управлять автомобилем или работать с механизмами. Однако при развитии таких побочных явлений, как расстройство функции зрения, сонливость или другие нарушения центральной нервной системы, рекомендуется воздержаться от такой деятельности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

- Другие ингибиторы простагландинсинтетазы, включая глюокортикоиды и салицилаты (ацетилсалициловая кислота): совместное введение ингибиторов простагландинсинтетазы из-за синергического действия может приводить к увеличению риска развития кровотечения и появления язв в пищеварительном тракте, поэтому такое комбинированное лечение не рекомендуется. Мелоксикам не рекомендуется применять вместе с другими НПВП.

- Пероральные антикоагулянты, антитромбоцитарные средства, гепарин для системного применения, тромболитические средства, а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: повышается риск кровотечения из-за торможения функции тромбоцитов. При необходимости данного совместного лечения рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение.

- Литий: имеют место данные по НПВП, которые повышают уровень концентрации лития в плазме крови. Рекомендуется контролировать содержание лития в плазме крови в начале лечения, при подборе дозы и при прекращении лечения мелоксикамом.

- Метотрексат: НПВП могут уменьшать тубулярную секрецию метотрексата, тем самым повышая концентрацию его в плазме. Поэтому не рекомендуется сопутствующее применение НПВП пациентам, которые проходят лечение высокими дозами метотрексата (более чем 15 мг/неделю). Риск взаимодействия НПВП и метотрексата следует учитывать также пациентам, которые проходят лечение низкими дозами метотрексата, в частности пациентам с нарушенной функцией почек. В случае, когда требуется комбинированное лечение, необходимо контролировать показатели анализа крови и функции почек. Следует соблюдать осторожность, когда прием НПВП и метотрексата длится три дня подряд, так как плазмовый уровень метотрексата может повыситься и усилить токсичность. Несмотря на то, что фармакокинетика метотрексата (15 мг/неделю) не испытывает влияния сопутствующим

лечением мелоксикамом, следует учитывать, что гематологическая токсичность метотрексата может возрастать при лечении НПВП.

- Контрацепция: НПВП снижают эффективность противозачаточных средств.
- Диуретики: лечение НПВП обезвоженных больных связано с потенциальным риском появления острой почечной недостаточности. Поэтому перед началом лечения следует контролировать функцию почек, а в дальнейшем, при одновременном применении мелоксикама и диуретиков, больные должны получать адекватное количество жидкости.
- Антигипертензивные препараты (например бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, вазодилататоры, диуретики): НПВП уменьшают антигипертензивный эффект, что связано с ингибирующим влиянием на вазодилататорные простагландинны.
- НПВП и антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также ингибиторы АПФ имеют синергический эффект на уменьшение клубочковой фильтрации. У пациентов с существующим нарушением функции почек это может привести к острой почечной недостаточности.
- Холестирамин связывает мелоксикам в пищеварительном тракте, что приводит к его более быстрой экскреции.
- НПВП могут усиливать нефротоксичность циклоспорина через воздействие на почечные простагландинны, в связи с чем необходим значительный контроль функции почек при одновременном применении препаратов.

Мелоксикам почти полностью разрушается путем печеночного метаболизма, примерно две трети которого происходят путем связывания с цитохромом (CYP) P450 и одна треть – путем пероксидазного окисления.

Возможно фармакокинетическое взаимодействие мелоксиками и других препаратов на этапе метаболизма за счет влияния их на CYP 2C9 и/или CYP 3A4.

Взаимодействия мелоксикама с антацидами, циметидином, дигоксином и фуросемидом при одновременном приеме не обнаружено.

Нельзя исключать взаимодействия препарата с пероральными антидиабетическими средствами.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ревматалгин – нестериоидное противовоспалительное лекарственное средство класса энолиевой кислоты, оказывающее противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Мелоксикам имеет высокую противовоспалительную активность на всех стандартных моделях воспаления. Общий механизм перечисленных эффектов может заключаться в способности мелоксикама ингибировать биосинтез простагландинов – медиаторов воспаления.

Более безопасный механизм действия мелоксикама связан с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Терапевтический эффект НПВП связан с ингибированием синтеза ЦОГ-2, тогда как ингибирование ЦОГ-1 приводит к побочным эффектам со стороны желудка и почек.

Селективность ингибирования ЦОГ-2 мелоксикамом подтверждена многими исследователями как *in vitro*, так и *ex vivo*. Мелоксикам (15 мг) преимущественно ингибирует ЦОГ-2 *ex vivo*, что подтверждается большим ингибированием продукции PGE2 в ответ на стимуляцию липополисахаридом, по сравнению с продукцией тромбоксана в свернутой крови (ЦОГ-1). Эти эффекты – дозозависимы. Мелоксикам не влияет на агрегацию тромбоцитов или на время кровотечения при применении в рекомендованных дозах *ex vivo*, тогда как индометацин, диклофенак, ибупрофен и напроксен значительно ингибируют агрегацию тромбоцитов и удлиняют кровотечение.

Клинические исследования установили низкую частоту желудочно-кишечных побочных явлений (перфорации, изъязвления и кровотечения) при применении рекомендованных доз мелоксикама по сравнению со стандартными дозами других НПВП.

Фармакокинетика.

Мелоксикам хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта, что отражается в высокой абсолютной биодоступности (89 %).

При применении единичной дозы суппозиториев максимальная концентрация мелоксикама в плазме крови достигается после 5-6 часов.

Стабильные концентрации достигаются на 3-5-е сутки.

Однократный прием суточной дозы приводит к развитию концентрации препарата в плазме крови с относительно небольшими колебаниями между максимальной и самой низкой её точкой в пределах от 0,8-2 мкг/мл для препарата в дозе 15 мг (C_{min} и C_{max} в стабильной равновесной концентрации).

Максимальная стабильная равновесная концентрация в плазме крови после применения суппозиториев достигается примерно через 5 часов.

Непрерывное лечение в течение длительного периода (например в течение 6 месяцев) не приводило к изменениям фармакокинетических параметров по сравнению с параметрами после 2 недель применения мелоксикама в дозе 15 мг в сутки. Любые изменения являются также маловероятными и при длительности лечения более 6 месяцев.

Распределение. В плазме более 99 % связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином). Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость в концентрации примерно вдвое меньшей, чем в плазме крови.

Объем распределения низкий, в среднем 11 л. Индивидуальные отклонения составляют 30-40 %.

Биотрансформация. Мелоксикам подлежит экстенсивной биотрансформации в печени. Мелоксикам почти полностью метаболизируется до четырех фармакологических неактивных метаболитов. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дозы), формируется путем окисления промежуточного метаболита 5'-гидроксиметилмелоксикам, также выделяется в меньшей степени (9 % дозы). Исследования *in vitro* предполагают, что CYP2C9 играет важную роль в процессе метаболизма, тогда как CYP3A4 изоэнзимы способствуют в меньшей степени. Активность пероксидазы у пациентов, возможно, ответственна за два других метаболита, которые составляют 16% и 4% назначеннной дозы соответственно.

Выведение. Экскреция мелоксикама – преимущественно в форме метаболитов – определяется в одинаковом количестве в моче и кале. Менее 5 % суточной дозы выделяется в неизмененном виде с калом, тогда как только следы неизмененных составляющих выделяются с мочой. Период полувыведения составляет около 20 часов.

Плазменный клиренс составляет 8 мл/мин.

Особые категории пациентов.

Печеночная и почечная недостаточность

Печеночная или почечная недостаточность существенно не влияют на фармакокинетику мелоксикама. При терминальной почечной недостаточности рост объема распределения может привести к повышению концентрации свободного мелоксикама.

Люди пожилого возраста

Средний плазменный клиренс в стабильной равновесной концентрации у людей пожилого возраста был несколько ниже, чем у молодых.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: гладкие суппозитории желтовато-зеленого цвета. На продольном разрезе отсутствуют вкрапления, допускается наличие воронкообразного углубления и воздушного стержня.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 5 суппозиториев в стрипе. По 1 или 2 стрипа в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

Местонахождение.

Украина, 08300, Киевская обл., г. Борисполь, ул. Шевченко, 100.

Дата последнего пересмотра.