

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. Наименование лекарственного препарата

Мелоксикам, 7,5 мг, таблетки.

Мелоксикам, 15 мг, таблетки.

### 2. Качественный и количественный состав

Мелоксикам, 7,5 мг

*Действующее вещество:* мелоксикам.

Каждая таблетка содержит 7,5 мг мелоксикама.

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:*

Каждая таблетка 7,5 мг содержит 94,8 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Мелоксикам, 15 мг

*Действующее вещество:* мелоксикам.

Каждая таблетка содержит 15 мг мелоксикама.

*Вспомогательные вещества с известным эффектом:*

Каждая таблетка 15 мг содержит 189,6 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. Лекарственная форма

Таблетки.

Мелоксикам, 7,5 мг: таблетки желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

Мелоксикам, 15 мг: таблетки желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской. Таблетки дозировкой 15 мг имеют риску с одной стороны. Таблетку можно разделить на равные дозы.

### 4. Клинические данные

#### 4.1. Показания к применению

- Краткосрочная симптоматическая терапия обострения остеоартроза.
- Долгосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- *Обострения остеоартроза*

7,5 мг/сутки.

При отсутствии улучшения, при необходимости, доза может быть увеличена до 15 мг/сутки.

- *Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит*

15 мг/сутки (см. также раздел «Особые группы пациентов»).

В зависимости от выраженности ответа на терапию, доза может быть снижена до 7,5 мг/сутки.

НЕ СЛЕДУЕТ ПРЕВЫШАТЬ МАКСИМАЛЬНУЮ СУТОЧНУЮ ДОЗУ 15 МГ.

#### Особые группы пациентов:

*Пациенты пожилого возраста и пациенты с повышенным риском развития нежелательных реакций (см. раздел 5.2)*

Рекомендуемая суточная доза при длительном лечении пожилых пациентов с ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилитом составляет 7,5 мг.

Пациентам с повышенным риском развития нежелательных реакций следует начинать лечение с дозы 7,5 мг в сутки (см. раздел 4.4).

*Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 5.2)*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на диализе, суточная доза не должна превышать 7,5 мг.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (например, клиренс креатинина более 25 мл/мин) снижение дозы не требуется. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью без проведения диализа применение препарата противопоказано (см. раздел 4.3.).

*Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 5.2)*

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени снижение дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение препарата противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### *Дети*

Мелоксикам противопоказан детям и подросткам до 16 лет (см. раздел 4.3).

#### **Способ применения**

Для приема внутрь.

Мелоксикам, таблетки 7,5 мг или 15 мг следует принимать во время еды, запивая водой или другой жидкостью.

Суточную дозу препарата следует принимать 1 раз в день.

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, используя самую низкую эффективную дозу в течение наименьшего периода времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.4).

Следует периодически проводить оценку необходимости применения препарата у пациентов для облегчения симптомов и ответа на терапию, особенно у пациентов с остеоартрозом.

#### **4.3. Противопоказания**

Препарат противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к веществам со сходным действием, например, НПВП, ацетилсалициловая кислота (аспирин). Мелоксикам не следует назначать пациентам, у которых после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП наблюдались симптомы бронхиальной астмы, полипы слизистой носовой полости, ангионевротический отек или крапивница;
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, связанные с терапией НПВП;
- активная или рецидивирующая пептическая язва/кровотечение в анамнезе (два или более отдельных эпизода подтвержденной язвы или кровотечения);

- желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или другие кровотечения;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелая почечная недостаточность без проведения диализа;
- дети и подростки до 16 лет;
- третий триместр беременности (см. раздел 4.6);
- выраженная сердечная недостаточность.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, используя самую низкую эффективную дозу в течение наименьшего периода времени, необходимого для контроля симптомов (см. раздел 4.2, а также желудочно-кишечные (ЖК) и сердечно-сосудистые риски ниже).

В случае недостаточного терапевтического эффекта нельзя превышать рекомендуемую суточную дозу, а также добавлять дополнительные НПВП к терапии, поскольку это может привести к повышению токсичности, в то время как терапевтическое преимущество не было доказано. Следует избегать одновременного использования мелоксикама с другими НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

Мелоксикам не подходит для лечения пациентов, нуждающихся в облегчении острой боли.

При отсутствии клинического улучшения после нескольких дней приема лекарственного препарата рекомендуется повторно провести оценку назначенного лечения.

До начала терапии мелоксикамом необходимо удостовериться в излеченности пациентов с эзофагитом, гастритом и/или пептической язвой в анамнезе. Необходимо регулярное наблюдение за указанными пациентами, получающими мелоксикам, с целью своевременного обнаружения рецидива заболевания.

##### Влияние на желудочно-кишечный тракт

Как и при применении других НПВП, в любое время в процессе лечения могут возникнуть потенциально опасные для жизни желудочно-кишечное кровотечение, язвы или перфорации при наличии или без предварительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе.

Риск развития желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации повышается при увеличении дозы НПВП у пациентов с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел 4.3), и у пациентов пожилого возраста.

У таких пациентов лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы. Для таких пациентов, а также пациентов, которым требуется одновременная терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах (аспирин) или другими препаратами, повышающими риск поражения желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с защитными лекарственными препаратами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы) (см. ниже и раздел 4.5).

Пациенты с проявлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно пациенты пожилого возраста, должны сообщать о любых необычных симптомах со стороны ЖКТ (особенно ЖК кровотечениях), особенно на начальных этапах лечения.

Не рекомендуется комбинация мелоксикама с препаратами, которые могут увеличить риск образования язвы или кровотечения, такими как гепарин, варфарин, другие нестероидные

противовоспалительные препараты или ацетилсалициловая кислота в дозах  $\geq 3$  г в сутки (см. раздел 4.5).

При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациентов, применяющих мелоксикам, лечение препаратом следует прекратить.

НПВП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями ЖКТ в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти заболевания могут обостриться (см. раздел 4.8).

#### Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные эффекты

Пациентам с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью легкой и средней степени в анамнезе рекомендуется тщательный мониторинг состояния, поскольку при терапии НПВП сообщалось о задержке жидкости и отеках.

Пациентам с факторами риска рекомендуется тщательный мониторинг артериального давления, особенно в начале лечения мелоксикамом.

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные позволяют предположить, что применение некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может быть связано с небольшим повышением риска сосудистых тромботических явлений (таких как инфаркт миокарда или инсульт). Данных для исключения такого риска для мелоксикама недостаточно.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями следует проводить терапию мелоксикамом только после тщательной оценки состояния пациента. Подобная оценка необходима до начала длительного лечения пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

#### Кожные реакции

При применении мелоксикама были зарегистрированы тяжелые кожные реакции, в том числе жизнеугрожающие, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах этих состояний и необходимости внимательно следить за кожными реакциями. Наиболее высокий риск развития данных реакций отмечался в течение первых недель лечения.

Применение мелоксикама должно быть прекращено при первых симптомах или признаках синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, при появлении прогрессирующей кожной сыпи, часто с волдырями, или поражении слизистых оболочек).

Наилучшие результаты в лечении синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза достигаются при ранней диагностике и немедленном прекращении приема подозреваемого лекарственного препарата. Раннее прекращение приема препарата ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

Если синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз развился на фоне приема мелоксикама, данный препарат не должен назначаться пациенту в последующем.

Были получены сообщения о фиксированных высыпаниях на коже при приеме мелоксикама.

Не следует повторно назначать мелоксикам пациентам, в анамнезе которых фиксированная лекарственная сыпь, связанная с применением мелоксикама. Возможно развитие перекрестных реакций на другие препараты класса оксикамов.

#### Показатели функции печени и почек

Как и при применении большинства НПВП, сообщалось о случаях повышения уровня трансаминаз, билирубина в сыворотке или других показателей функции печени, а также о повышении уровня креатинина и азота мочевины в крови и других нарушениях лабораторных показателей.

В большинстве случаев нарушения носили временный характер и не были выраженными. При развитии выраженных или стойких отклонений лабораторных показателей от нормы следует прекратить прием мелоксикама и провести соответствующее обследование.

#### Функциональная почечная недостаточность

НПВП за счет ингибирования сосудорасширяющего действия простагландинов почек могут вызвать появление функциональной почечной недостаточности за счет снижения клубочковой фильтрации. Это нежелательное явление является дозозависимым. В начале лечения или после увеличения дозы рекомендуется тщательный контроль диуреза и функции почек у пациентов со следующими факторами риска:

- пожилой возраст;
- сопутствующая терапия ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II, сартанами, диуретиками (см. раздел 4.5);
- гиповолемия (независимо от причины);
- хроническая сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- волчаночная нефропатия;
- тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или оценка по Чайлд-Пью  $\geq 10$ ).

В редких случаях НПВП могут быть причиной интерстициального нефрита, гломерулонефрита, медуллярного некроза почек или нефротического синдрома.

Доза мелоксикама у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (например, у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин) снижение дозы не требуется.

#### Задержка натрия, калия и воды

Прием НПВП может вызывать задержку натрия, калия и воды, а также оказывать влияние на натрийуретическое действие диуретиков. Кроме того, может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта гипотензивных препаратов (см. раздел 4.5). В результате этого у предрасположенных пациентов возможно появление или усиление отеков, симптомов сердечной недостаточности или гипертензии. Для пациентов из группы риска необходим клинический мониторинг (см. разделы 4.2 и 4.3).

#### Гиперкалиемия

Риск развития гиперкалиемии повышен у пациентов с сахарным диабетом или при сопутствующей терапии лекарственными препаратами, увеличивающими уровень калия в

крови (см. раздел 4.5). При наличии такого риска следует проводить регулярный контроль уровня калия в крови.

#### Комбинация с пеметрекседом

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, получающим пеметрексед, прием мелоксикама следует прекратить как минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день введения, и, как минимум, в течение 2 дней после введения пеметрекседа (см. раздел 4.5).

#### Другие предупреждения и меры предосторожности

Нежелательные реакции обычно хуже переносятся пожилыми, ослабленными и истощенными пациентами, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Как и при применении других НПВП, особая осторожность требуется у пожилых людей, у которых повышена вероятность нарушений функции почек, печени или сердца.

У лиц пожилого возраста отмечается повышенная частота развития нежелательных реакций при применении НПВП, особенно желудочно-кишечных кровотечений и перфораций (которые могут привести к летальному исходу) (см. раздел 4.2).

Мелоксикам, как и любые другие НПВП, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

#### Нарушение фертильности у женщин

Применение мелоксикама, как и любого лекарственного препарата, ингибирующего синтез циклооксигеназы/простагландинов, может нарушить фертильность у женщин, и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены мелоксикама (см. раздел 4.6).

#### Мелоксикам содержит лактозу и натрий

Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны принимать данный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Риск гиперкалиемии

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы препаратов могут вызывать гиперкалиемию: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярные и нефракционированные), циклоспорин, такролимус и триметоприм.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от наличия сопутствующих факторов. Одновременное применение мелоксикама с вышеуказанными лекарственными препаратами увеличивает риск развития гиперкалиемии.

#### Фармакодинамические взаимодействия

##### Другие НПВП и ацетилсалициловая кислота

Не рекомендуется комбинация мелоксикама с другими НПВП, ацетилсалициловой кислотой в дозе  $\geq 500$  мг за один прием или  $\geq 3$  г в сутки (см. раздел 4.4).

*Кортикостероиды (например, глюкокортикоиды)*



При одновременном применении с кортикостероидами необходимо соблюдать осторожность в связи с повышением риска кровотечения или язвообразования.

#### *Антикоагулянты или гепарин*

Значительно повышается риск кровотечения за счет ингибирования функции тромбоцитов и повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. НПВП могут усиливать эффекты антикоагулянтов, таких как варфарин (см. раздел 4.4).

Одновременное применение НПВП и антикоагулянтов или гепарина в терапевтических дозах или у пожилых пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

В остальных случаях применения гепарина (например, в профилактических дозах) необходимо соблюдать осторожность из-за повышенного риска кровотечения.

При необходимости назначения данной комбинации рекомендуется тщательный мониторинг МНО.

#### *Тромболитики и антитромбоцитарные препараты*

Повышение риска кровотечения за счет ингибирования функции тромбоцитов и повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

#### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)*

Повышение риска желудочно-кишечного кровотечения.

#### *Диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II*

НПВП могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пациенты с обезвоживанием или пожилые пациенты с нарушением функции почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагонистов ангиотензина II и препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, которая, как правило, обратима. Таким образом, данная комбинация должна применяться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, и необходимо проводить мониторинг функции почек в начале и периодически во время проведения комбинированной терапии (см. также раздел 4.4).

#### *Другие антигипертензивные препараты (например, бета-адреноблокаторы)*

Возможно снижение антигипертензивного эффекта бета-блокаторов за счет ингибирования синтеза простагландинов с сосудорасширяющим эффектом.

#### *Ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус)*

Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина может усиливаться НПВП за счет почечных простагландин-опосредованных эффектов. При проведении данной комбинированной терапии необходимо контролировать функцию почек, особенно у пациентов пожилого возраста.

#### *Деферазирокс*

Одновременный прием мелоксикама и деферазирокса может повысить риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Следует соблюдать осторожность при сочетании этих лекарственных препаратов.

#### Фармакокинетические взаимодействия (влияние мелоксикама на фармакокинетику других лекарственных препаратов)

##### *Литий*

Сообщалось, что НПВП повышают уровень лития в крови (за счет снижения почечной экскреции лития), который может достичь токсических значений. Одновременный прием лития и НПВП не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если комбинированная терапия

необходима, следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови в начале лечения, при подборе дозы и при прекращении лечения мелоксикамом.

#### *Метотрексат*

НПВП могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата, тем самым повышая концентрацию метотрексата в плазме. По этой причине пациентам, принимающим высокие дозы метотрексата (более 15 мг в неделю), одновременный прием НПВП не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Риск взаимодействия между НПВП и метотрексатом следует учитывать также у пациентов, принимающих низкие дозы метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек. В случае необходимости проведения комбинированного лечения необходимо контролировать показатели крови и функцию почек. Следует соблюдать осторожность в случае, если одновременный прием НПВП и метотрексата длится в течение 3 дней, поскольку уровень метотрексата в плазме может повыситься и вызвать усиление токсичности. Следует соблюдать осторожность в случае, если прием НПВС и метотрексата длится в течение 3 дней, поскольку возможно повышение плазменного уровня метотрексата и, соответственно, его токсичности.

Хотя фармакокинетика метотрексата (15 мг/неделя) существенно не изменялась при одновременном приеме мелоксикама, следует учитывать, что при лечении НПВП может возрастать гематологическая токсичность метотрексата (см. раздел 4.8).

#### *Пеметрексед*

При одновременном применении мелоксикама и пеметрекседа у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина 45-79 мл/мин) прием мелоксикама следует прекратить как минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день введения и, как минимум, в течение 2 дней после введения пеметрекседа.

Если необходимо проведение комбинированной терапии мелоксикама с пеметрекседом, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, особенно в отношении миелосупрессии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 45 мл/мин) одновременное применение мелоксикама и пеметрекседа не рекомендуется.

У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин) применение мелоксикама в дозе 15 мг может привести к уменьшению элиминации пеметрекседа и, как следствие, увеличить частоту нежелательных явлений пеметрекседа. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении мелоксикама в дозе 15 мг и пеметрекседа у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин).

#### Фармакокинетические взаимодействия: влияние других препаратов на фармакокинетику мелоксикама

##### *Холестирамин*

Холестирамин ускоряет выведение мелоксикама за счет снижения энтерогепатической циркуляции, что приводит к повышению клиренса мелоксикама на 50 % и снижению периода полувыведения до  $13 \pm 3$  ч. Это взаимодействие является клинически значимым.

Не было выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном приеме с антацидами, циметидином и дигоксином.

##### Дети

Исследования по лекарственным взаимодействиям проводились только у взрослых.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**



## Беременность

Подавление синтеза простагландинов может оказать нежелательное воздействие на беременность и развитие плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске самопроизвольного аборта и пороков сердца при применении ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск развития пороков сердечно-сосудистой системы увеличивался с менее 1 % до приблизительно 1,5 %. Считается, что риск повышается с увеличением дозы и продолжительности терапии.

В исследованиях на животных было показано, что введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пре- и постимплантационных потерь и гибели эмбриона и плода. Кроме того, у животных, получавших ингибитор синтеза простагландинов в период органогенеза, было зарегистрировано повышение количества случаев различных пороков развития, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Применение мелоксикама во время I и II триместра беременности не рекомендуется, за исключением случаев крайней необходимости. При применении мелоксикама у женщин, планирующих беременность, или в течение первого и второго триместра беременности доза препарата и продолжительность лечения должны быть минимальными.

Применение НПВП примерно на 20 неделе и на более поздних сроках беременности может вызвать развитие нарушений функции почек у плода, приводящее к олигогидрамниону, а в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденного.

Данные неблагоприятные исходы в среднем наблюдаются после нескольких дней или недель приема НПВП, хотя в редких случаях сообщалось о развитии олигогидрамниона уже через 48 часов после начала приема НПВП.

Маловодие часто, но не всегда, является обратимым после прекращения применения НПВП.

При длительном периоде маловодия могут развиваться осложнения, включая контрактуры конечностей и задержку созревания легких. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях нарушения функции почек у новорожденных, требующих проведения инвазивных процедур, таких как обменное переливание крови или диализ.

Если специалист считает необходимым назначить НПВП беременной женщине на сроке беременности от 20 до 30 недель, то следует применять минимальные эффективные дозы в минимально возможный период времени. Рекомендовано избегать применения НПВП на 30 неделе и на более поздних сроках беременности вследствие дополнительного риска преждевременного закрытия артериального протока плода.

Вышеуказанные рекомендации не относятся к назначению низкой дозы аспирина 81 мг при определенных состояниях во время беременности.

При применении НПВП более 48 часов, необходимо проводить ультразвуковое исследование амниотической жидкости. При развитии маловодия, следует прекратить прием НПВП и продолжить наблюдение в соответствии с установленными клиническими протоколами.

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

*у плода:*

- токсическое воздействие на сердечно-легочную систему, закрытие артериального протока и развитие легочной гипертензии;
- дисфункция почек с дальнейшим развитием почечной недостаточности с олигогидроамниозом;

*у матери и новорожденного при применении в конце беременности:*

- возможно увеличение продолжительности кровотечения, причем антиагрегационный эффект может развиваться даже при низкой дозе;
- снижение сократительной способности матки, и, как следствие, увеличение продолжительности родов.

Следовательно, мелоксикам противопоказан в третьем триместре беременности.

#### Кормление грудью

Несмотря на отсутствие данных по опыту применения мелоксикама у человека, известно, что НПВП проникают в грудное молоко. Таким образом, эти лекарственные препараты не рекомендуются женщинам, кормящим грудью.

#### Фертильность

Использование мелоксикама, как и любого другого препарата, ингибирующего синтез циклооксигеназы/простагландинов, может нарушить фертильность у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. У женщин, имеющих проблемы с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены мелоксикама.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Специальных исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Однако, исходя из фармакодинамического профиля и сообщений о нежелательных реакциях, мелоксикам, вероятно, не влияет или незначительно влияет на указанную деятельность. Однако, при возникновении нарушений зрения, включая нечеткость зрения, головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

Данные клинических исследований и эпидемиологические данные позволяют предположить, что применение некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может быть связано с небольшим повышением риска сосудистых тромботических явлений (таких как инфаркт миокарда или инсульт) (см. раздел 4.4).

При применении НПВП сообщалось о случаях развития отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Большинство нежелательных явлений наблюдалось со стороны желудочно-кишечного тракта. Могут возникнуть пептические язвы, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, иногда со смертельным исходом, особенно у пожилых людей (см. раздел 4.4). После применения сообщалось о случаях тошноты, рвоты, диареи, метеоризма, запора, диспепсии, боли в животе, мелены, рвоты кровью, язвенного стоматита, обострения колита и болезни Крона (см. раздел 4.4). Реже наблюдался гастрит.

Зарегистрированы тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4).

Ниже приведены нежелательные реакции мелоксикама в зависимости от их частоты возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* анемия.

*Редко:* отклонения показателей анализа крови (включая изменение количества лейкоцитов), лейкопения, тромбоцитопения.

Сообщалось об очень редких случаях агранулоцитоза.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Нечасто:* аллергические реакции, исключая анафилактические и анафилактоидные реакции.

*Частота неизвестна:* анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения психики

*Редко:* изменение настроения, ночные кошмары.

*Частота неизвестна:* спутанность сознания, дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы

*Часто:* головная боль.

*Нечасто:* головокружение, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения

*Редко:* нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

*Нечасто:* головокружение.

*Редко:* шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

*Редко:* сердцебиение.

Сообщалось о развитии сердечной недостаточности в связи с применением НПВП.

Нарушения со стороны сосудов

*Нечасто:* повышение артериального давления (см. раздел 4.4), приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Редко:* бронхиальная астма у лиц с аллергией на ацетилсалициловую кислоту или другие НПВП.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень часто:* диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея.

*Нечасто:* скрытое или макроскопическое видимое желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, гастрит, отрыжка.

*Редко:* колит, гастродуоденальная язва, эзофагит.

*Очень редко:* перфорация желудочно-кишечного тракта.

*Частота неизвестна:* панкреатит.

Желудочно-кишечное кровотечение, язвы или перфорация могут быть тяжелыми и потенциально летальными, особенно у пациентов пожилого возраста (см. раздел 4.4).

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Нечасто:* нарушения функции печени (например, повышение уровня трансаминаз или билирубина).

*Очень редко:* гепатит.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Нечасто:* ангионевротический отек, зуд, сыпь.

*Редко:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница.

*Очень редко:* буллезный дерматит, мультиформная эритема.

*Частота неизвестна:* фотосенсибилизация, фиксированная лекарственная сыпь (см. раздел 4.4).

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Нечасто:* задержка натрия и воды, гиперкалиемия (см. разделы 4.4 и 4.5), изменения в лабораторных тестах функции почек (повышение креатинина и/или мочевины в сыворотке крови).

*Очень редко:* острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с факторами риска (см. раздел 4.4).

#### Общие нарушения и реакции в месте введения

*Нечасто:* отеки, включая отеки нижних конечностей.

#### **Описание отдельных серьезных и/или часто возникающих нежелательных реакций**

Сообщалось об очень редких случаях агранулоцитоза у пациентов, получавших мелоксикам и другие потенциально миелотоксические лекарственные препараты (см. раздел 4.5).

#### **Нежелательные реакции, которые не наблюдались при применении данного лекарственного препарата, но которые считаются связанными с другими лекарственными препаратами этого класса**

Органическое поражение почек, которое может приводить к острой почечной недостаточности: сообщалось об очень редких случаях интерстициального нефрита, острого канальцевого некроза, нефротического синдрома и папиллярного некроза (см. раздел 4.4).

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

**Республика Беларусь**

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <http://www.rceth.by>

#### **Российская Федерация**

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **Республика Казахстан**

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт: <http://www.ndda.kz>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Симптомы острой передозировки НПВП обычно ограничиваются летаргией, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии, которые, как правило, являются обратимыми при проведении поддерживающей терапии. Может возникнуть желудочно-кишечное кровотечение. Тяжелое отравление может сопровождаться артериальной гипертензией, острой почечной недостаточностью, дисфункцией печени, угнетением дыхания, комой, судорогами, сердечно-сосудистой недостаточностью и остановкой сердца. При терапевтическом применении НПВП сообщалось об анафилактикоидных реакциях, которые также могут наблюдаться при передозировке.

### Лечение

При передозировке НПВП пациентам рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. В клинических исследованиях было продемонстрировано ускоренное выведение мелоксикама при пероральном приеме 4 г холестирамина 3 раза/сутки.

## **5. Фармакологические свойства**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Оксикамы.

Код АТХ: M01AC06

Мелоксикам — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) семейства оксикамов, обладающий противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами.

Противовоспалительная активность мелоксикама доказана на классических моделях воспаления. Как и в случае с другими НПВП, его точный механизм действия остается неизвестным. Однако существует по крайней мере один общий механизм действия,



характерный для всех НПВП (включая мелоксикам): простагландинов, известных в качестве медиаторов воспаления.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция. Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность: около 90% после перорального приема (капсулы).

После однократного перорального приема мелоксикама средние максимальные концентрации в плазме для твердых пероральных лекарственных форм (капсулы и таблетки) достигались в течение 5-6 часов.

При многократном применении равновесное состояние достигалось в течение 3-5 дней. Назначение разовой суточной дозы обеспечивает концентрации лекарственного препарата в плазме крови с относительно небольшим пиковым колебанием в диапазоне 0,4-1,0 мкг/мл для дозы 7,5 мг и 0,8-2,0 мкг/мл для дозы 15 мг (соответственно  $C_{min}$  и  $C_{max}$  в равновесном состоянии).

Средние максимальные концентрации мелоксикама в плазме крови в равновесном состоянии достигались в течение 5-6 часов. Концентрация препарата при непрерывном применении в течение более одного года была сходной с концентрацией, которая наблюдалась после первого достижения равновесного состояния. Степень абсорбции мелоксикама после перорального приема не изменяется при одновременном приеме пищи.

Распределение. Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (99 %). Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость, достигая концентраций, составляющих примерно 50 % от концентрации в плазме крови. Объем распределения низкий, в среднем составляет 11 л после внутримышечного и внутривенного введения, внутрииндивидуальная вариабельность составляет 7-20 %. Объем распределения после приема нескольких пероральных доз мелоксикама (от 7,5 до 15 мг) составляет около 16 л с коэффициентами межиндивидуальной вариации 11-32 %.

Биотрансформация. Мелоксикам подвергается интенсивной биотрансформации в печени. В моче были обнаружены 4 различных фармакодинамически неактивных метаболита мелоксикама. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60 % от принятой дозы), образуется в результате окисления промежуточного метаболита 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также выводится, но в меньшей степени (9 % от принятой дозы). Исследования *in vitro* показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. Активность пероксидазы в организме пациента, вероятно, обуславливает появление двух других метаболитов, на которые приходится соответственно 16 % и 4 % от введенной дозы.

Выведение. Мелоксикам выводится преимущественно в виде метаболитов в равной степени с калом и мочой. 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 составляет от 13 до 25 часов после перорального, внутримышечного и внутривенного введения. Общий плазменный клиренс составляет около 7-12 мл/мин после однократного перорального, внутривенного или ректального введения.

Линейность/нелинейность

Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в диапазоне терапевтических доз от 7,5 до 15 мг при пероральном и внутримышечном введении.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции печени/почек*

Печеночная недостаточность, а также легкая или средняя почечная недостаточность не оказывают существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама. При 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 (см. раздел 4.2).

##### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетические параметры у мужчин пожилого возраста были сходны с фармакокинетическими параметрами у мужчин молодого возраста. У женщин пожилого возраста наблюдалось более высокое значение AUC и более длительный период полувыведения по сравнению с молодыми пациентами обоих полов. Средний плазменный клиренс в равновесном состоянии у пожилых людей был немного ниже, чем у более молодых.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические исследования показали, что токсикологический профиль мелоксикама сходен с другими НПВП: при длительном применении в высоких дозах у двух видов животных наблюдались язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, почечный папиллярный некроз.

В исследованиях репродуктивной токсичности при пероральном введении крысам наблюдалось уменьшение овуляции, ингибирование имплантации и эмбриотоксические эффекты (увеличение резорбции) при уровнях материнской токсической дозы 1 мг/кг и выше. Исследования репродуктивной токсичности у крыс и кроликов не выявили тератогенного действия при введении пероральных доз до 4 мг/кг для крыс и до 80 мг/кг для кроликов.

Дозы, которые вызывали токсические эффекты, превышали рекомендуемую дозу 7,5-15 мг (для человека массой 75 кг) в 10 и 5 раз. Описаны фетотоксические эффекты в конце беременности, что характерно для всех ингибиторов синтеза простагландинов.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* не было обнаружено доказательств мутагенного действия. Не было обнаружено канцерогенного риска у крыс и мышей при дозах, намного превышающих дозы, которые используются в клинических условиях.

## **6. Фармацевтические свойства**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Целлюлоза микрокристаллическая,  
лактозы моногидрат,  
натрия цитрат,  
кремния диоксид коллоидный безводный,  
повидон,  
кросповидон,  
магния стеарат.

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке картонной) для защиты от света и влаги при температуре не выше 25°C.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10×2, №10×3).

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. Держатель регистрационного удостоверения**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

## **8. Номер регистрационного удостоверения**

## **9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)**

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации:

## **10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного препарата Мелоксикам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.