

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

## МЕЛОКСИКАМ ВЕЛФАРМ

**Регистрационный номер:** ЛП-004698

**Торговое наименование:** Мелоксикам Велфарм

**Международное непатентованное наименование:** мелоксикам

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на одну таблетку:**

*Действующее вещество:* мелоксикам – 7,5 мг, 15 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный), кросповидон (коллидон ЦЛ, коллидон CL-M), тальк, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

### Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от светло-желтого до желтого цвета с фаской для дозировки 7,5 мг и с фаской и риской для дозировки 15 мг. Допускается наличие «мраморности» и небольших вкраплений.

**Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

**Код АТХ:** M01AC06

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Мелоксикам является нестероидным противовоспалительным препаратом, относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов (ПГ) – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам *in vivo* ингибирует синтез ПГ в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека *in vitro*. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7,5 и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее

влияние на продукцию ПГ E2, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбосана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы. В исследованиях *ex vivo* показано, что мелоксикам в рекомендуемых дозах не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7,5 и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления, как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы мелоксикама.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Мелоксикам хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая абсолютная доступность (90 %) после приема мелоксикама внутрь. После однократного применения максимальная концентрация мелоксикама в плазме крови достигается в течение 5-6 часов. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание. При применении мелоксикама внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в течение 3-5 дней. Диапазон различий между максимальными и базальными концентрациями мелоксикама после его приема один раз в день относительно невелик и при применении дозы 7,5 мг составляет 0,4-1,0 мкг/мл, а при применении дозы 15 мг – 0,8-2,0 мкг/мл (приведены соответственно значениям максимальной и минимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ) в период устойчивого состояния фармакокинетики), но отмечались и значения, выходящие за указанный диапазон.  $C_{max}$  мелоксикама в плазме крови в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается через 5-6 часов после приема внутрь.

#### *Распределение*

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином (99 %). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет 50 % концентрации в плазме крови. Объем распределения после многократного приема мелоксикама внутрь (в дозах от 7,5 до 15 мг) составляет около 16 л, с коэффициентом вариации от 11 до 32 %.

#### *Метаболизм*

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4-х фармакологически неактивных метаболитов. 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). В данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16 % и 4 % от величины дозы мелоксикама) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

#### *Выведение*

Выводится в равной степени через кишечник и почками, преимущественно в виде метаболитов. В неизменном виде с калом выводится менее 5 % от величины суточной дозы, в моче в неизменном виде мелоксикам обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) мелоксикама варьирует от 13 до 25 часов. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного приема мелоксикама.

#### *Недостаточность функции печени и/или почек*

Недостаточность функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. 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.

#### *Пожилые пациенты*

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и длинный  $T_{1/2}$ , по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

### **Показания к применению**

Симптоматическое лечение:

- остеоартроз (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к активному компоненту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП;

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в стадии обострения или недавно перенесенные;
- воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **С осторожностью**

- заболевания ЖКТ в анамнезе (язвенная болезнь желудка и ДПК, заболевания печени);
- застойная сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца;
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин);
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральные глюкокортикостероиды, антикоагулянты (в том числе варфарин, антиагреганты), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в том числе циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин);
- заболевания периферических артерий;
- пожилой возраст;
- длительное применение НПВП;
- курение, частое употребление алкоголя.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата противопоказано во время беременности.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение в период грудного вскармливания противопоказано.

Применение препарата может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность.

Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящих обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, во время еды, в суточной дозе 7,5-15 мг.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

При *остеоартрите* назначают по 7,5 мг в сутки, при необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в сутки.

При *ревматоидном артрите* – 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки.

При *анкилозирующем спондилите* – 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. У пациентов с повышенным риском побочных реакций рекомендуется начинать лечение с дозы 7,5 мг в сутки.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 мг в сутки.

### *Общие рекомендации*

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.

### *Комбинированное применение*

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

### *Подростки*

Максимальная доза у подростков составляет 0,25 мг/кг. Препарат должен применяться у подростков старше 12 лет.

### **Побочное действие**

Частота побочных эффектов оценивалась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частоту возникновения невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия; редко – изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – ангионевротический отек; редко – крапивница; частота неизвестна – анафилактоидные/анафилактические реакции, анафилактический шок.

*Нарушения со стороны психики:* часто – изменение настроения; частота неизвестна – спутанность сознания, дезориентация.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – вертиго.

*Нарушения со стороны сердца:* редко – сердцебиение.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – повышение артериального давления (АД), чувство «прилива» крови к лицу.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* редко – бронхиальная астма у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит; очень редко – перфорация ЖКТ.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко – гепатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – зуд, кожная сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема; частота неизвестна – фотосенсибилизация.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – нарушение мочеиспускания, включая острую задержку мочи; очень редко – острая почечная недостаточность.

*Лабораторные и инструментальные данные:* нечасто – транзиторные изменения показателей функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз или билирубина); изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови).

Совместное применение с лекарственными препаратами, угнетающими костный мозг (метотрексат), может спровоцировать цитопению.

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу. Как и для других НПВП не исключают возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

### **Передозировка**

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата, накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения АД, остановка дыхания, асистолия.

*Лечение:* антидот неизвестен, в случаях передозировки препарата следует провести: эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию. Холестерамин ускоряет выведение мелоксикама.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Другие ингибиторы синтеза ПГ, включая *глюкокортикостероиды и салицилаты*: одновременный прием с мелоксикамом увеличивает риск образования язв в ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений (вследствие синергизма действия). Одновременный прием с другими НПВП не рекомендуется.

*Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства*: одновременный прием с мелоксикамом повышает риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

*Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина*: одновременный прием с мелоксикамом повышает риск развития кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

*Препараты лития*: НПВП повышают уровень лития в плазме крови, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль за концентрацией лития в плазме крови в течение всего курса применения препаратов лития.

*Метотрексат*: НПВП снижают секрецию метотрексата почками, тем самым, повышая его концентрацию в плазме крови. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за функцией почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

*Контрацепция*: есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

*Диуретики*: применение НПВП в случае обезвоживания пациента сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

*Антигипертензивные средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилататоры, диуретики)*: НПВП снижают эффект антигипертензивных препаратов вследствие ингибирования ПГ, обладающих вазодилатирующими свойствами.

*Антагонисты ангиотензин II рецепторов* при совместном назначении с НПВП усиливают снижение клубочковой фильтрации, что тем самым, может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

*Холестирамин*: связывая мелоксикам в ЖКТ, приводит к его более быстрому выведению. НПВП, оказывая действие на почечные ПГ, могут усиливать нефротоксичность *циклоспорина*.

*Мифепристон*: не следует применять НПВП, в том числе ацетилсалициловую кислоту, в течение 8-12 дней после применения мифепристона, т.к. НПВП могут повлиять на эффективность лечения мифепристоном.

При использовании совместно с мелоксикамом *лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 и/или CYP3A4* (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с *антидиабетическими препаратами* для приема внутрь.

При одновременном приеме *антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида* значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

### **Особые указания**

Пациенты, страдающие заболеваниями ЖКТ, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения препарат необходимо отменить. Язвы в ЖКТ, перфорация или кровотечение могут возникнуть в ходе лечения в любое время, как при наличиистораживающих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у пациентов пожилого возраста.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщаящим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакций повышенной чувствительности к препарату, особенно, если подобные реакции наблюдались в течение предыдущих курсов лечения. Развитие подобных реакций наблюдается, как правило, в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков кожной сыпи, изменения слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения препарата.

Препарат может повышать риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, приступа стенокардии, возможно со смертельным исходом. Такой риск повышается при длительном применении препарата, а также у пациентов с вышеуказанными заболеваниями в анамнезе и предрасположенных к таким заболеваниям.



НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным объемом циркулирующей крови может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пожилые пациенты и пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические препараты, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензин II рецепторов, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолиемии. У таких пациентов в начале лечения следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных препаратов. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек. При применении мелоксикама (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови или других показателей функции печени. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, препарат необходимо отменить и проводить дальнейшее наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, в связи с чем, такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Подобно другим НПВП мелоксикам может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, мелоксикам может оказывать влияние на фертильность, поэтому прием препарата не рекомендован женщинам, имеющим трудности с зачатием. В связи с этим у женщин, проходящим обследование по этому поводу рекомендуется отмена препарата.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 25 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

## **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Специальных клинических исследований влияния мелоксикама на способность управлять транспортными средствами и работы с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и управлении механизмами.

## **Форма выпуска**

Таблетки 7,5 мг, 15 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 50, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена с крышкой натягиваемой из полиэтилена высокого давления, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления или с крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого и высокого давления.

Каждую банку или 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

## **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

## **Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

## **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

## **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия 125373, г. Москва, бульвар Яна Райниса, д. 43, корп. 1, пом. II, комн. 4, этаж 2

## **Производитель/Организация, принимающая претензии**

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел./факс: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru