

**Инструкция по медицинскому применению препарата**

**Мовалис®**

**Торговое патентованное название:** МОВАЛИС

**Международное непатентованное название:** мелоксикам

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

1 таблетка содержит:

*Активное вещество:* мелоксикам 7,5 мг или 15,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* натрия цитрат, лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, повидон К 25, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат.

**Описание**

*Требование в течение срока годности:*

Круглые таблетки, с бороздкой snap-tab, от светло-желтого до желтого цвета, одна сторона выпуклая, со скошенными краями, помеченная эмблемой компании, другая сторона помечена кодом и имеет линию разлома, разделяющую поверхность пополам. Поверхность таблеток может быть немного шероховатой.

**Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.  
Оксикамы. Код АТХ: M01AC06.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Мелоксикам – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) семейства оксикамов, обладающее противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим свойствами.

Противовоспалительная активность мелоксикама была доказана в классических моделях воспаления. Как и в случае с другими НПВС, точный механизм действия остается неизвестным. Тем не менее, существует, по крайней мере, один общий механизм действия, характерный для всех НПВС (в том числе мелоксикама): ингибирование биосинтеза простагландинов, известных в качестве медиаторов воспаления.

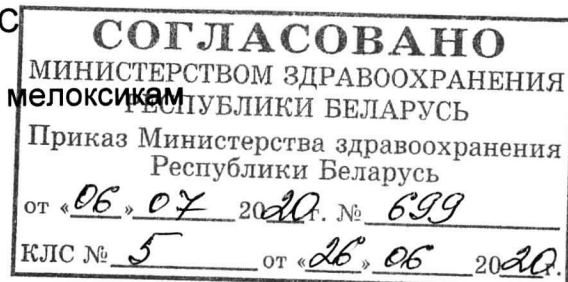
**Фармакокинетика**

**Абсорбция**

Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, что отражается в его высокой абсолютной биодоступности (около 90% после перорального приема (капсулы)).

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

При многократном применении равновесное состояние фармакокинетики



7953 - 2020  
достигалось в течение 3-5 дней.

Назначение разовой суточной дозы мелоксикама от 7,5 мг до 15 мг обеспечивает концентрации препарата в плазме крови с относительно небольшим пиковым колебанием в диапазоне 0,4-1,0 мг/л (7,5 мг) и 0,8-2,0 мг/л (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. Степень абсорбции мелоксикама при пероральном введении не зависела от приема пищи или применения неорганических антацидов.

#### *Распределение*

Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином (99%). Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость, достигая концентраций, соответствующих примерно 50% от концентрации в плазме крови. Объем распределения после приема нескольких пероральных доз мелоксикама (от 7,5 до 15 мг) составляет около 16 л с коэффициентами вариации в пределах 11-32%.

#### *Биотрансформация*

Мелоксикам интенсивно метаболизируется в печени. В моче выявлены четыре различных фармакодинамически неактивных метаболита мелоксикама. Основной метаболит 5'-карбоксимелоксикам (60% от введенной дозы) образуется путем окисления промежуточного метаболита 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также выводится, но в меньшей степени (9% от введенной дозы). Исследования *in vitro* показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет CYP 2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP 3A4.

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 неизменном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения мелоксикама варьируется от 13 до 25 часов после приема внутрь, внутримышечного и внутривенного введения.

Общий плазменный клиренс составляет около 7-12 мл/мин. после однократного приема внутрь.

#### *Линейность/нелинейность*

Линейность фармакокинетики мелоксикама продемонстрирована при введении терапевтических доз перорально или внутримышечно в пределах от 7,5 до 15 мг.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты с печеночной/почечной недостаточностью*

Печеночная недостаточность, а также легкая или средняя почечная недостаточность не оказывают существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама. У пациентов со средним нарушением функции почек наблюдался более высокий общий клиренс препарата. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью наблюдалось уменьшение связывания с белками плазмы крови. При терминальной почечной недостаточности увеличение объема распределения может привести к более высоким концентрациям свободного

мелоксикама.

7953 - 2020

**Пожилые пациенты**

Фармакокинетические параметры для пациентов мужского пола пожилого возраста были сходны с фармакокинетическими параметрами для молодых пациентов мужского пола. У пациентов женского пола пожилого возраста наблюдалось более высокое значение AUC и длительный период полувыведения по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

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

**Показания к применению**

- Краткосрочная симптоматическая терапия обострения остеоартроза.
- Долгосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита.
- МОВАЛИС таблетки назначается взрослым и детям в возрасте 16 лет и старше.

**Способ применения и дозы****Дозы**

Суточную дозу препарата следует принимать однократно.

Развитие нежелательных эффектов может быть минимизировано при применении минимальной эффективной дозы в течение наименьшего периода времени, необходимого для контроля симптомов. Следует периодически проводить оценку необходимости применения препарата у пациента для облегчения симптомов и ответа на терапию, особенно у пациентов с остеоартритом.

- Обострения остеоартроза: 7,5 мг/сутки (одна таблетка 7,5 мг или половина таблетки 15 мг). При необходимости в отсутствие улучшения доза может быть увеличена до 15 мг/сутки (две таблетки 7,5 мг или 1 таблетка 15 мг).
- Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит: 15 мг/сутки (две таблетки 7,5 мг или 1 таблетка 15 мг).

В зависимости от выраженности ответа на терапию дозировка может быть снижена до 7,5 мг/сутки (одна таблетка 7,5 мг или половина таблетки 15 мг).

**НЕ ПРЕВЫШАЙТЕ ДОЗУ 15 мг/сутки.**

**Особые группы пациентов****Пожилые пациенты**

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

**Пациенты с повышенными рисками нежелательной реакции**

У пациентов с повышенными рисками нежелательных реакций, например, желудочно-кишечное заболевание или факторы риска сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе, лечение следует начинать с дозы 7,5 мг в сутки.

**Нарушение функции почек**

Данное лекарственное средство противопоказано при тяжелой почечной недостаточности без проведения диализа.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не следует превышать дозу 7,5 мг в сутки.

Не требуется снижение дозы у пациентов с легким или средним нарушением функции почек (т.е. у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин.).

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с легким или средним нарушением функции печени снижение дозы не требуется.

#### *Дети и подростки*

МОВАЛИС таблетки противопоказан детям и подросткам до 16 лет.

#### **Способ применения**

Для приема внутрь.

МОВАЛИС таблетки 7,5 мг или 15 мг принимают во время еды, запивая стаканом воды или другой жидкости.

#### **Побочное действие**

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

При применении НПВС сообщалось о случаях отека, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Большинство нежелательных явлений наблюдалось со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможно развитие язвы, перфорации или желудочно-кишечного кровотечения, в том числе летального, особенно у пациентов пожилого возраста. После применения сообщалось о случаях тошноты, рвоты, диареи, метеоризма, запора, диспепсии, боли в животе, мелены, рвоты кровью, язвенного стоматита, обострения колита и болезни Крона. С меньшей частотой наблюдался гастрит.

Зарегистрированы тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, основана на полученных соответствующих сообщениях о нежелательных явлениях, зарегистрированных в 27 клинических исследованиях с продолжительностью лечения не менее 14 дней. Информация основана на клинических исследованиях с участием 15197 пациентов, которые принимали мелоксикам перорально в суточной дозе 7,5 или 15 мг в форме таблеток или капсул в течение периода до одного года. Также включены нежелательные реакции, выявленные в результате отчетов, полученных в ходе пострегистрационного опыта применения.

Критерии оценки частоты развития нежелательных реакций лекарственного средства: 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 (невозможно определить на основании имеющихся данных).

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто: анемия.

Редко: отклонения показателей анализа крови от нормы (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 реакции, анафилактоидные реакции.

*Психические нарушения*

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 функции зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*

Нечасто: головокружение.

Редко: звон в ушах.

*Нарушения со стороны сердца*

Редко: сердцебиение.

Сообщалось о сердечной недостаточности, связанной с применением НПВС.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: повышение артериального давления, «приливы».

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Редко: бронхиальная астма у пациентов с аллергией на ацетилсалициловую кислоту и другие НПВС.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Очень часто: нарушения ЖКТ, такие как диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея.

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

Редко: колит, гастродуоденальная язва, эзофагит.

Очень редко: перфорация ЖКТ.

Частота неизвестна: панкреатит.

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: нарушение показателей функции печени (например, повышение 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.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

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

Очень редко: острая почечная недостаточность, в частности у пациентов с факторами риска.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Частота неизвестна: женское бесплодие, задержка овуляции.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Нечасто: отек, включая отек нижних конечностей.

*Описание отдельных серьезных и/или часто развивающихся нежелательных реакций*

Сообщалось об очень редких случаях агранулоцитоза у пациентов, принимавших мелоксикам и другие потенциально миелотоксические лекарственные средства.

*Нежелательные реакции, не наблюдавшиеся при применении лекарственного средства, но обычно учитываемые, как относящиеся к другим лекарственным средствам данного класса*

Органическое поражение почек, что, вероятно, приводит к острой почечной недостаточности: сообщалось об очень редких случаях интерстициального нефрита, острого тубулярного некроза, нефротического синдрома и папиллярного некроза.

**Противопоказания**

Препарат противопоказан в следующих случаях:

- гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо вспомогательному веществу;
- третий триместр беременности;
- дети и подростки в возрасте до 16 лет;
- гиперчувствительность к веществам с аналогичным действием, например, к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту. Мелоксикам не следует назначать пациентам, у которых наблюдались симптомы бронхиальной астмы, полипы слизистой носовой полости, ангионевротический отек или крапивница после введения ацетилсалициловой кислоты или других НПВС;
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация ЖКТ в анамнезе, связанные с предыдущей терапией НПВС;
- активная фаза или рецидивирующее течение язв/кровотечений ЖКТ (два или более отдельных эпизода, при которых подтверждено наличие язвы или кровотечения);
- тяжелое нарушение функции печени;
- тяжелая почечная недостаточность без проведения диализа;
- желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное кровотечение или другие нарушения свертываемости крови в анамнезе;
- выраженная сердечная недостаточность.

**Передозировка**

*Симптомы*

Симптомы острой передозировки НПВС обычно ограничиваются летаргией,

сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии, которые в целом 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 НПВС сообщалось об анафилактикоидных реакциях, которые также могут наблюдаться при передозировке.

#### *Лечение*

При передозировке НПВС пациентам рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Клиническое исследование показало ускорение выведения мелоксикама при пероральном приеме 4 г холестирамина 3 раза/сутки.

#### **Меры предосторожности**

Нежелательные эффекты можно минимизировать при назначении наименьшей эффективной дозы, необходимой для контроля симптомов, в течение наименьшего периода времени.

В случае недостаточного терапевтического эффекта не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу и/или назначать дополнительно НПВС, т.к. это может привести к повышению токсичности при отсутствии доказанного терапевтического преимущества. Следует избегать одновременного применения мелоксикама с другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

Мелоксикам не следует применять для купирования острого болевого синдрома.

При отсутствии улучшения после нескольких дней терапии, рекомендуется повторно провести оценку клинической пользы терапии.

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

#### *Влияние на желудочно-кишечный тракт*

Как и при применении всех других НПВС, потенциально летальные желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут возникнуть в любое время в процессе лечения при наличии или без предварительных симптомов или серьезных желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе.

Риск желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации выше при увеличении дозы НПВС у пациентов с язвой в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста. У таких пациентов лечение следует начинать с наименьшей эффективной дозы. Следует рассмотреть необходимость назначения комбинированной терапии с защитными лекарственными средствами (такими как мизопростол или ингибиторы протонной помпы) для таких пациентов, а также для пациентов, которые нуждаются в совместном применении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты или других лекарственных средств, повышающих риск поражения желудочно-кишечного тракта.

Пациентам с гастроинтестинальной токсичностью в анамнезе, в частности

пациентам пожилого возраста, следует сообщать обо всех необычных абдоминальных симптомах (особенно желудочно-кишечном кровотечении), особенно на начальных этапах лечения.

Пациентам, одновременно принимающим лекарственные средства, которые могут повысить риск язвы или кровотечения, например, гепарин, назначаемый как для радикального лечения, так и в гериатрической практике, антикоагулянты, такие как варфарин, другие нестероидные противовоспалительные средства, или ацетилсалициловую кислоту в разовой дозе  $\geq 500$  мг или в общей суточной дозе  $\geq 3$  г, одновременный прием мелоксикама не рекомендуется.

При развитии желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациентов, применяющих мелоксикам, следует отменить лечение.

НПВС следует с осторожностью назначать пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут обостряться.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную систему*

Пациентам с артериальной гипертензией и/или с застойной сердечной недостаточностью легкой и средней степени в анамнезе рекомендуется тщательное наблюдение, поскольку при терапии НПВС сообщалось о задержке жидкости и отеках.

Пациентам с факторами риска рекомендуется клиническое наблюдение артериального давления в начале терапии, особенно в начале курса лечения мелоксикамом.

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

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, установленной ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями следует проводить терапию мелоксикамом только после тщательной оценки их состояния. Подобная оценка необходима до начала длительного лечения пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, у курящих).

#### *Кожные реакции*

При применении мелоксикама были получены сообщения о развитии жизнеугрожающих кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Пациентов следует информировать о признаках и симптомах кожных реакций и тщательно наблюдать. Наиболее высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза наблюдался в течение первых недель лечения. Применение мелоксикама должно быть прекращено при первых симптомах или признаках синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями или поражение слизистых оболочек). Наилучший результат лечения синдрома Стивенса-Джонсона и



токсического эпидермального некролиза наблюдался при ранней диагностике и немедленном прекращении применения подозреваемого лекарственного средства. Ранняя отмена препарата связана с лучшим прогнозом. Если синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз развился на фоне приема мелоксикама, применение данного лекарственного средства не следует возобновлять.

#### *Показатели функции печени и почек*

Как и при применении большинства НПВС, сообщалось о единичных случаях повышения уровня сывороточных трансаминаз, увеличения билирубина в сыворотке или других показателей функции печени, а также повышения уровня креатинина и мочевины в крови и других лабораторных отклонений от нормы. В большинстве случаев нарушения носили временный характер и были невыраженными. Развитие выраженного отклонения показателей от нормы или их персистенция требует прекращения введения мелоксикама и проведения соответствующего обследования.

#### *Функциональная почечная недостаточность*

НПВС за счет ингибирования сосудорасширяющего действия простагландинов почек может вызвать появление функциональной почечной недостаточности в результате снижения клубочковой фильтрации. Данная реакция является дозозависимой. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг функции почек, включая объем диуреза, в начале лечения или после увеличения дозы у пациентов со следующими факторами риска:

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

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

Доза мелоксикама у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Не требуется снижение дозы у пациентов с легким или средним нарушением функции почек (например, у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин.).

#### *Натрий, калий и удержание воды*

Применение НПВС может приводить к задержке натрия, калия и воды, оказывать влияние на натрийуретическое действие мочегонных средств. Кроме того, возможно снижение антигипертензивного эффекта гипотензивных лекарственных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно появление или усиление отеков, симптомов сердечной недостаточности или гипертензии. Для данных пациентов рекомендовано клиническое наблюдение.

#### *Гиперкалиемия*

Риск развития гиперкалиемии повышен у пациентов с сахарным диабетом или при сопутствующей терапии лекарственными средствами, повышающими уровень

калия в крови. В таких случаях необходимо проводить регулярный мониторинг уровня калия в крови.

#### *Прием в комбинации с пеметрекседом*

Пациентам с легким или средним нарушением функции почек, которым вводится пеметрексед, следует приостановить прием мелоксикама минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день введения и минимум на 2 дня после введения пеметрекседа.

#### *Другие предупреждения и меры предосторожности*

Нежелательные реакции часто хуже переносятся пожилыми, ослабленными и истощенными пациентами. Следовательно, такие пациенты требуют тщательного наблюдения. Как и при применении других НПВС, особую осторожность необходимо соблюдать при назначении препарата пожилым пациентам, у которых часто встречаются нарушения функций почек, печени и сердца. У пожилых пациентов также повышена частота развития нежелательных реакций при применении НПВС, особенно желудочно-кишечного кровотечения и перфорации ЖКТ, которые могут привести к летальному исходу.

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

Применение мелоксикама может снизить фертильность у женщин и, соответственно, не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. При нарушении способности к зачатию у женщин или проведении обследования по поводу бесплодия необходимо рассмотреть возможность отмены мелоксикама.

МОВАЛИС таблетки содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицита лактазы или синдрома мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

#### ***Беременность и лактация***

##### *Беременность*

Подавление синтеза простагландинов может оказывать нежелательное воздействие на беременность и развитие плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышение риска самопроизвольных абортов, пороков сердца и гастрошизиса у плода после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранней стадии беременности. Абсолютный риск развития пороков сердечно-сосудистой системы увеличивался с менее 1% до приблизительно 1,5%. Считается, что такой риск повышается с увеличением дозы и продолжительности терапии.

В исследованиях на животных было показано, что введение ингибитора синтеза простагландинов приводит к увеличению пред- и постимплантационных потерь и фето-эмбриональной летальности. 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 первого и второго триместра беременности не рекомендуется, за исключением случаев крайней необходимости. При применении мелоксикама женщиной, планирующей беременность, или во время первого и второго триместра беременности, доза препарата и продолжительность лечения должны быть минимальными.

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

- у плода:

- токсическое воздействие на сердечно-легочную систему (преждевременное 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.

#### *Период грудного вскармливания*

Несмотря на отсутствие данных по опыту применения мелоксикама у человека, известно, что НПВС проникают в грудное молоко. Мелоксикам обнаруживался в молоке кормящих животных. Следовательно, эти лекарственные средства не рекомендуются в период грудного вскармливания.

#### *Фертильность*

Применение мелоксикама, как и других лекарственных средств, блокирующих циклооксигеназу или синтез простагландинов, может снизить фертильность у женщин, соответственно, не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. При нарушении способности к зачатию у женщин или проведении обследования по поводу бесплодия необходимо рассмотреть возможность отмены мелоксикама.

#### ***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 сообщавшихся нежелательных реакций, мелоксикам не влияет или незначительно влияет на указанную деятельность. Тем не менее, пациентам, у которых наблюдались нарушения функции зрения, включая нечеткость зрения, головокружение, сонливость, вертиго или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работать с механизмами.

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

##### *Риск гиперкалиемии*

Некоторые лекарственные средства или терапевтические группы могут способствовать развитию гиперкалиемии: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированный), циклоsporин, такролимус и триметоприм. Развитие гиперкалиемии может зависеть от наличия факторов риска. Риск развития гиперкалиемии возрастает при одновременном применении вышеуказанных лекарственных средств и мелоксикама.

#### ***Фармакодинамические взаимодействия***

*Другие НПВС и ацетилсалициловая кислота* 7953 - 2020  
Одновременное применение с другими НПВС, в том числе с ацетилсалициловой кислотой в разовой дозе  $\geq 500$  мг или в общей суточной дозе  $\geq 3$  г, не рекомендуется.

*Кортикостероиды (например, глюкокортикоиды)*

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

*Антикоагулянты или гепарин*

При одновременном приеме риск кровотечения существенно повышается за счет ингибирования функции тромбоцитов и повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. НПВС могут усиливать эффекты антикоагулянтов, таких как варфарин. Одновременное применение НПВС и антикоагулянтов или гепарина в терапевтических дозах или у пожилых пациентов не рекомендуется. В остальных случаях гепарин (например, в профилактических дозах) назначается с осторожностью в связи с повышенным риском кровотечения. При необходимости назначения данной комбинации рекомендуется тщательный мониторинг МНО.

*Тромболитики и антитромбоцитарные препараты*

При одновременном приеме мелоксикама с антитромбоцитарными препаратами (например, ацетилсалициловая кислота) повышен риск 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 рецепторов ангиотензина II*

НПВС могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, при обезвоживании или у пожилых пациентов с нарушением функции почек) одновременное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II и препаратов, блокирующих 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. У пациентов необходимо исключить возможную дегидратацию (включая латентную) и проводить мониторинг функции почек после начала и периодически во время проведения комбинированной терапии.

*Другие антигипертензивные лекарственные средства (например, бета-блокаторы)*

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

*Ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус)*

За счет влияния НПВС на синтез почечных простагландинов возможно повышение нефротоксичности ингибиторов кальциневрина. При проведении данной комбинированной терапии необходимо мониторировать функцию почек, особенно у пациентов пожилого возраста.

**Деферазирокс**

Одновременное применение мелоксикама и деферазирокса может повысить риск побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с этим данные препараты одновременно следует принимать с осторожностью.

**Фармакокинетические взаимодействия: влияние мелоксикама на фармакокинетику других лекарственных средств****Литий**

Сообщалось, что НПВС могут повышать концентрацию лития в плазме крови (путем снижения почечной экскреции лития), которая может достичь токсичных величин. Одновременное применение лития и НПВС не рекомендуется. Если комбинированная терапия необходима, следует тщательно контролировать содержание лития в плазме крови в начале лечения, при подборе дозы и при прекращении лечения мелоксикамом.

**Метотрексат**

НПВС могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата, тем самым повышая его концентрацию в плазме крови. По этой причине не рекомендуется одновременное применение НПВС пациентами, принимающими высокую дозу метотрексата (более 15 мг/неделя).

Риск взаимодействия НПВС и метотрексата также следует учитывать пациентам, которые принимают низкую дозу метотрексата, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. В случае если требуется комбинированное лечение, необходимо контролировать показатели крови и функции почек. 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) не изменялась при сопутствующем лечении мелоксикамом, следует учитывать, что гематологическая токсичность метотрексата может возрасти при лечении НПВС (см. выше).

**Пеметрексед**

При одновременном применении мелоксикама и прометрекседа у пациентов с клиренсом креатинина 45-79 мл/мин., следует приостановить прием мелоксикама минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день введения и на 2 дня 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 тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <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, следовательно, усилению его нежелательных явлений. Таким образом, при назначении 15 мг мелоксикама одновременно с пеметрекседом у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин.) следует проявлять осторожность.

**Фармакокинетические взаимодействия: влияние других лекарственных средств 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  $13 \pm 3$  часа. Это взаимодействие является клинически значимым.

**Фармакокинетические взаимодействия: влияние одновременного приема мелоксикама и других лекарственных средств на фармакокинетику**

*Пероральные антидиабетические средства (производные сульфонилмочевины, натеглинид)*

Мелоксикам почти полностью выводится путем печеночного метаболизма, при этом примерно две трети выводится опосредованно ферментами цитохрома (СУР) Р450 (СУР 2С9 – основной путь выведения и СУР 3А4 – вспомогательный путь выведения), а одна треть – посредством других путей, например, окисление пероксидазы. При одновременном приеме мелоксикама и лекарственных средств, ингибирующих или метаболизируемых СУР 2С9 и/или СУР 3А4, следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия. При одновременном приеме с такими лекарственными средствами, как пероральные антидиабетические средства (производные сульфонилмочевины, натеглинид), можно ожидать взаимодействие, опосредованное СУР 2С9, которое может привести к увеличению концентраций этих лекарственных средств и мелоксикама в плазме крови. Пациентов, одновременно принимающих мелоксикам и производные сульфонилмочевины или натеглинид, следует тщательно наблюдать на появление признаков гипогликемии.

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

*Дети и подростки*

Исследования взаимодействия лекарственных средств проводились только у взрослых.

**Форма выпуска**

По 10 таблеток в блистер из матово-белой пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Отпуск из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Берингер Ингельхайм Эллас А.Е., Греция.

5-й км Пеания-Маркопулу, Коропи Аттика, 194 00, Греция.

**Агентство в РБ**

г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.

Тел.: (+375 17) 242 16 33, факс: (+375 17) 242 16 40.