

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МОВАЛІС®
(MOVALIS®)

Склад:

діюча речовина: meloxicam (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-

1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид);

1 супозиторій містить 15 мг мелоксикаму;

допоміжні речовини: твердий жир (Suprocire BP); олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована.

Лікарська форма. Супозиторії.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Код АТС M01A C06.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Симптоматичне лікування:

- больового синдрому при остеоартритах (артрозах, дегенеративних захворюваннях суглобів);
- ревматоїдних артритів;
- анкілозивних спондилітів.

Противоказання. Відома гіперчутливість до мелоксикаму або інших складових лікарського засобу.

МОВАЛІС не можна призначати пацієнтам, які мають симптоми астми, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'язку, що пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП, оскільки можливі реакції перехресної гіперчутливості.

Також протипоказаннями є:

- активна форма або недавня поява виразки в травному тракті / перфорації;
- запальне захворювання товстого кишечника в активній формі (хвороба Крона або виразковий коліт);
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- маніфестна шлунково-кишкова кровотеча, нещодавня цереброваскулярна кровотеча або системні порушення згортання крові;
- тяжка неконтрольована серцева недостатність;
- дитячий вік до 12 років;
- проктит в анамнезі та ректальна кровотеча;
- вагітність і годування груддю.

МОВАЛІС протипоказаний для застосування в якості знеболювального засобу у періопераційному періоді при аортокоронарному шунтуванні.

Спосіб застосування та дози.**Дорослі**

Остеоартрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Ревматоїдні артрити: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Анкілозивні спондиліти: 15 мг/добу (1 супозиторій).

Максимально рекомендована добова доза МОВАЛІСу для дорослих становить 15 мг.

Оскільки із збільшенням дози і тривалості лікування підвищується ризик виникнення побічних реакцій, необхідно застосовувати найменшу ефективну добу дозу протягом найкоротшого періоду лікування.

При комбінованому призначенні різних форм препарату «Моваліс» (капсули, таблетки, супозиторії,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

суспензія або розчин для ін'єкцій) загальна добова доза не повинна перевищувати 15 мг.

Побічні реакції. Повідомляється про деякі побічні ефекти, які можуть супроводжувати застосування МОВАЛІСУ.

З боку системи крові та лімфатичної системи: відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи диференційну лейкоцитарну формулу), лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

Одночасний прийом потенційно мієлотоксичного препарату, особливо метотрексату, може призводити до виникнення цитопенії.

З боку імунної системи: анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція та інша алергічна реакція негайного типу.

Психічні розлади: сплутаність свідомості, дезорієнтація, зміна настрою.

Неврологічні розлади: запаморочення, сонливість, головний біль.

З боку органів зору: розлади функції зору, що включають нечіткість зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго, шум у вухах.

Кардіальні порушення: відчуття серцебиття.

Судинні розлади: підвищення артеріального тиску, гіперемія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗП.

З боку травного тракту: шлунково-кишкова перфорація, прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, виразка дванадцятипалої кишки, коліт, гастрит, езофагіт, стоматит, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, відрижка.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразкування або перфорація можуть бути потенційно летальними.

Розлади гепатобіліарної системи: гепатит, порушення біохімічних показників функції печінки (наприклад, підвищення трансаміназ або білірубіну).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: токсичний епідермальний некроз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, поліморфна еритема, висип, кропив'янка, фотосенсибілізація, свербіж.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки).

Застосування нестероїдних протизапальних засобів може супроводжуватись розладами сечовипускання, включаючи гостру затримку сечі.

Загальні порушення та порушення в місці введення: набряк.

Передозування. У разі передозування рекомендовано загальні підтримуючі засоби, оскільки антидот невідомий. Під час клінічних досліджень було виявлено, що холестирамін прискорює виведення мелоксикаму.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Незважаючи на те, що під час доклінічних досліджень тератогенного ефекту не виявили, МОВАЛІС не слід застосовувати в період вагітності та годування груддю.

Застосування мелоксикаму, як і інших лікарських засобів, що інгібують синтез циклооксигенази/простагландинів, може зашкодити заплідненню, і саме тому не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Більш того, жінкам, які мають проблеми із заплідненням або проходять обстеження з приводу безплідності, слід розглянути питання про припинення застосування мелоксикаму.

Діти. Препарат застосовується для лікування дітей віком старше 12 років та дорослих.

Особливості застосування. Як і щодо застосування інших НПЗП, при застосуванні препарату потрібно пильно слідкувати за станом пацієнтів із шлунково-кишковими захворюваннями і тими, хто приймає антикоагулянти. Заборонено призначати МОВАЛІС, якщо є пептична виразка або

шлунково-кишкова кровотеча.

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть виникнути в будь-який час у процесі лікування за наявності чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі. Найбільш серйозні наслідки спостерігали у людей літнього віку.

При застосуванні нестероїдних протизапальних засобів у дуже поодиноких випадках спостерігалися серйозні шкірні реакції, деякі з них були фатальними, включаючи ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігався на початку лікування, при цьому в більшості випадків такі реакції з'являлися протягом першого місяця лікування. При першій появі шкірних висипів, уражень слизових оболонок або інших ознак надмірної чутливості необхідно припинити застосування МОВАЛІСу.

Нестероїдні протизапальні засоби можуть збільшувати ризик появи серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть бути фатальними. При збільшенні тривалості лікування цей ризик може зростати. Такий ризик може збільшуватись у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або з факторами ризику розвитку таких захворювань.

Через можливість виникнення побічних ефектів на шкірі та слизових оболонках, слід звертати особливу увагу на появу таких симптомів. При появі побічних ефектів лікування МОВАЛІСом слід припинити.

НПЗП інгібують синтез ниркових простагландинів, який відіграє важливу роль у підтримуванні ниркового кровотоку. У пацієнтів зі зниженим об'ємом крові та зниженим нирковим кровотоком застосування НПЗП може спричинювати ниркову недостатність, яка має зворотний характер після припинення лікування НПЗП.

Найбільший ризик такої реакції має місце у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з дегідратацією, із застійною серцевою недостатністю, у хворих на цироз печінки, з нефротичним синдромом і хронічними ренальними порушеннями, а також у хворих, які отримують супутню терапію з діуретиками, інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину-II, або після об'ємних хірургічних втручань, що призвели до гіповолемії. Таким пацієнтам потрібен контроль діурезу та контроль функції нирок на початку терапії.

У поодиноких випадках НПЗП можуть призводити до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або до розвитку нефротичних синдромів.

Доза МОВАЛІСу для пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг (у вигляді таблеток). Для хворих з незначними або помірними ренальними порушеннями дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну більший, ніж 25 мл/хв).

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описані поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ або інших параметрів функції печінки. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При стійкому та значному відхиленні від норми показників функції печінки лікування МОВАЛІСом слід припинити та провести контрольні тести. Для хворих із клінічно стабільним перебігом цирозу печінки не треба знижувати дози МОВАЛІСу. Ослаблені хворі потребують більш ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗП, треба бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких має місце більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця.

НПЗП можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків, що може спричинити або посилити серцеві порушення або артеріальну гіпертензію. Таким пацієнтам рекомендується проведення клінічного моніторингу.

Мелоксикам, як і будь-який інший НПЗП, може маскувати симптоми інфекційних захворювань.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Будь-яких даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами немає. Однак при розвитку таких побічних явищ, як розлад функції зору, сонливість або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від такої діяльності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

- Інші інгібітори простагландинсинтетази, включаючи глюкокортикоїди і саліцилати (ацетилсаліцилова кислота): поєднане введення інгібіторів простагландинсинтетази через синергічну дію може призводити до збільшення ризику кровотечі та появи виразок у травному тракті, тому таке поєднане лікування не рекомендується. Мелоксикам не рекомендується застосовувати разом з іншими нестероїдними протизапальними засобами.
 - Пероральні антикоагулянти, антитромбоцитарні засоби, гепарин при системному введенні, тромболітичні засоби, а також селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: підвищується ризик кровотечі через гальмування функції тромбоцитів. При необхідності такого поєданого лікування рекомендується здійснювати ретельне спостереження.
 - Літій: мають місце дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові. Рекомендовано контролювати вміст літію у плазмі крові на початку лікування, при доборі дози та при припиненні лікування МОВАЛІСом.
 - Метотрексат: НПЗП можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його в плазмі. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗП пацієнтам з високою дозою метотрексату (більше, ніж 15мг/тиждень). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також пацієнтам з низькою дозою метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У випадку, коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід дотримуватись застережень у випадку, коли прийом НПЗП і метотрексату триває три дні поспіль, оскільки плазманий рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП.
 - Контрацепція: НПЗП знижують ефективність протизаплідних засобів.
 - Діуретики: лікування НПЗП зневоднених хворих пов'язано з потенціальним ризиком появи гострої ниркової недостатності. Тому перед початком лікування слід контролювати функцію нирок, а надалі, при одночасному застосуванні МОВАЛІСу та діуретиків хворі повинні отримувати адекватну кількість рідини.
 - Антигіпертензивні препарати (наприклад, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, вазодилатори, діуретики): НПЗП зменшують антигіпертензивний ефект, що пов'язано з інгібуючим впливом на вазодилаторні простагландини.
 - НПЗП та антагоністи рецепторів ангіотензину-II, а також інгібітори АПФ мають синергічний ефект на зменшення клубочкової фільтрації. У пацієнтів з існуючим порушенням ниркової функції це може призвести до гострої ниркової недостатності.
 - Холестирамін зв'язує мелоксикам у гастроінтестинальному тракті, призводячи до його швидкого виведення.
 - НПЗП можуть посилювати нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини, що потребує значного контролю функції нирок при одночасному застосуванні препаратів.
- Мелоксикам майже повністю руйнується шляхом печінкового метаболізму, приблизно дві третини якого відбуваються за посередництвом цитохрому (СYP) P450 та одна третина – шляхом пероксидазного окислення.
- Можлива фармакокінетична взаємодія МОВАЛІСу та інших препаратів на етапі метаболізму за рахунок впливу їх на СYP 2C9 та/або СYP 3A4.
- Взаємодії МОВАЛІСу з антацидами, циметидином, дигоксином і фуросемідом при одночасному прийомі не виявлено.
- Не можна виключати взаємодії препарату з пероральними антидіабетичними засобами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. МОВАЛІС - це нестероїдний протизапальний лікарський засіб класу енолієвої

кислоти, що справляє протизапальну, анагетичну та антипіретичну дію. Мелоксикам має високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Загальний механізм перелічених ефектів може полягати у здатності МОВАЛІСу інгібувати біосинтез простагландинів - медіаторів запалення.

Безпечніший механізм дії МОВАЛІСу пов'язується із селективним інгібуванням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з циклооксигеназою-1 (ЦОГ-1). Терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 призводить до побічних ефектів з боку шлунка та нирок.

Селективність інгібування ЦОГ-2 мелоксикамом підтверджена багатьма дослідниками як *in vitro*, так і *ex vivo*. Мелоксикам (15 мг) переважно інгібує ЦОГ-2 *ex vivo*, що підтверджується більшим інгібуванням продукції PGE₂ у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом порівняно з продукцією тромбоксану у згорнутій крові (ЦОГ-1). Ці ефекти - дозозалежні. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів або на час кровотечі при застосуванні рекомендованих доз *ex vivo*, тоді як індометацин, диклофенак, ібупрофен і напроксен значно інгібують агрегацію тромбоцитів і подовжують кровотечу. Клінічні дослідження встановили низьку частоту шлунково-кишкових побічних явищ (перфорації, утворення виразок і кровотечі) при застосуванні рекомендованих доз мелоксикаму порівняно зі стандартними дозами інших НПЗП.

Фармакокінетика.

Мелоксикам добре абсорбується із травного тракту, що відображається у високій абсолютній біодоступності (89 %).

Було продемонстровано біоеквівалентність супозиторіїв капсулам. При застосуванні одиничної дози супозиторіїв максимальна концентрація мелоксикаму у плазмі крові досягається після 5-6 годин.

Стабільні концентрації досягаються на 3-5-ту добу.

Одноразовий прийом добової дози зумовлює концентрацію препарату у плазмі крові з відносно невеликим коливаннями між піковою і найнижчою її точкою у межах від 0,8-2 мкг/мл для дозування по 15 мг (C_{min} і C_{max} у стабільній рівноважній концентрації).

Максимальна стабільна рівноважна концентрація у плазмі крові після застосування супозиторіїв досягається після приблизно 5 годин.

Безперервне лікування протягом тривалого періоду (наприклад, шести місяців) не призводило до змін фармакокінетичних параметрів порівняно з параметрами після

2 тижнів застосування мелоксикаму по 15 мг на добу. Будь-які зміни є також малоімовірними і при тривалості лікування більше 6 місяців.

Розподіл. У плазмі понад 99 % зв'язується з білками плазми (переважно з альбуміном). Мелоксикам проникає в синовіальну рідину в концентрації приблизно вдвічі меншій, ніж у плазмі крові.

Об'єм розподілу низький, в середньому 11 л. Індивідуальні відхилення становлять 30-40 %.

Біотрансформація. Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці. Мелоксикам майже повністю метаболізується до чотирьох фармакологічних інертних метаболітів. Основний метаболіт, 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози), формується шляхом окислення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикам, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як CYP3A4 ізоензими сприяють меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Виведення. Екскреція мелоксикаму - переважно у формі метаболітів - чиниться в однаковій кількості із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється незмінною в кал, тоді як тільки сліди незмінних складових виділяються в сечу. Період напіввиведення становить приблизно 20 годин.

Плазмовий кліренс становить 8 мл/хв.

Особливі категорії пацієнтів.

Печінкова та ниркова недостатність

Печінкова або ниркова недостатність суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. При термінальній нирковій недостатності зростання об'єму розподілу може призвести до підвищення

