

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату:
МОВАЛІСТ
(MOVALIST)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: мелоксикам; 4-гідрокси-2-метил-N- (5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовтий розчин із зеленим відтінком, практично вільний від часток;

склад: 1,5 мл містять мелоксикаму 15 мг;

допоміжні речовини: меглюмін, глікофузол, полоксамер 188, натрію хлорид, гліцин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01АС06.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* МОВАЛІСТ - це нестероїдний протизапальний препарат (далі - НПЗП) класу енолієвої кислоти, що справляє протизапальну, аналгетичну та антипіретичну дію. Мелоксикам виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Загальний механізм перелічених ефектів може полягати у здатності МОВАЛІСТУ інгібувати біосинтез простагландинів - медіаторів запалення.

Більш безпечний механізм дії МОВАЛІСТУ пов'язується із селективним інгібуванням циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). На сьогодні очевидно, що терапевтичний ефект НПЗП пов'язаний з інгібуванням синтезу ЦОГ-2, тоді, як інгібування ЦОГ-1 призводить до побічних ефектів з боку шлунку та нирок.

Селективність інгібування ЦОГ-2 мелоксикамом підтверджена багатьма дослідниками як *in vitro*, так і *ex vivo*. Мелоксикам (7,5 мг та 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 повністю абсорбується після внутрішньом'язової ін'єкції, що і відображує абсолютна біодоступність (майже 100 %).

Фармакокінетика мелоксикаму лінійна та дозозалежна при внутрішньом'язовому застосуванні від 7,5 мг та 15 мг. Концентрація мелоксикаму в плазмі досягає піка через 60 хвилин після внутрішньом'язової ін'єкції.

Стабільні концентрації досягаються на 3–5-ту добу. Безперервне лікування протягом тривалого періоду (наприклад, шести місяців) не призводило до змін фармакокінетичних параметрів порівняно з параметрами після 2 тижнів перорального введення мелоксикаму по 15 мг на добу. Будь-які зміни є також малоймовірними і при тривалості лікування більше 6 місяців.

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

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 СYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як СYP 3A4 ізоензимами сприяють меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два інших метаболіта, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

Екскреція мелоксикаму - переважно у формі метаболітів - чиниться в однаковій кількості із сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється незміненою в кал, тоді як тільки сліди незмінених складових виділяється в сечу. Період напіввиведення становить приблизно 20 годин. Печінкова та ниркова недостатність суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму.

Плазмовий кліренс становить 8 мл/хв. Кліренс знижується у жінок літнього віку. Об'єм розподілу низький, в середньому 11 л. Індивідуальні відхилення становлять 30-40 % після внутрішньом'язового застосування.

Показання для застосування. Початкове та короткочасне симптоматичне лікування:

- ревматоїдного артрити;
болі при остеоартритах (артрози, дегенеративні захворювання суглобів);
анкілозивного спондиліту.

Спосіб застосування та дози. Внутрішньом'язове застосування доцільно призначати тільки протягом перших декількох днів лікування. Для продовження лікування слід застосовувати пероральні форми препарату.

Рекомендована доза МОВАЛІСУ становить 7,5 мг або 15 мг на добу, залежно від інтенсивності болю та тяжкості запалення.

Оскільки із збільшенням дози і тривалості лікування підвищується ризик побічних реакцій, то необхідно застосовувати найменшу ефективну добову дозу і найкоротшу тривалість лікування.

МОВАЛІС слід застосовувати шляхом *глибокої внутрішньом'язової* ін'єкції.

Через можливу несумісність МОВАЛІСУ розчин для ін'єкцій не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг на день.

МОВАЛІС розчин для ін'єкцій не слід вводити внутрішньовенно.

Зважаючи на те, що дозовий режим для дітей та підлітків до 15 років поки ще не встановлений, препарат рекомендується для лікування лише дорослих та підлітків старше 15 років.

Комбіноване застосування: загальна добова доза МОВАЛІСУ при застосуванні його у вигляді таблеток, супозиторіїв, пероральної суспензії та розчину для ін'єкцій не повинна перевищувати 15 мг.

Тривалість курсу лікування залежить від характеру захворювання та ефективності терапії, що проводиться.

Побічна дія. Повідомляється про деякі побічні ефекти, які можуть супроводжувати застосування МОВАЛІСУ. Інформація ґрунтується на клінічних дослідженнях, проведених на 3 750 пацієнтах, які приймали МОВАЛІС перорально щоденно, від 7,5 до 15 мг у вигляді таблеток, більше 18 місяців (середня тривалість лікування - 127 днів), та на 254 пацієнтах, яким вводили МОВАЛІС шляхом внутрішньом'язової ін'єкції протягом 7 днів.

Гастроінтестинальні:

частіше за 1 %: диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запори, діарея, метеоризм;

від 0,1 до 1 %: тимчасові порушення біохімічних показників функції печінки (напр. підвищення трансаміназ або білірубину), відрижка, езофагіти, гастродуоденальні виразки, гастроінтестинальні кровотечі;

менше 0,1 %: гастроінтестинальна перфорація, коліти, гепатити, гастрити.

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

Гематологічні:

частіше за 1 %: анемія;

від 0,1 до 1 %: зміни у формулі крові, в тому числі у співвідношенні лейкоцитів, лейкопенія та тромбоцитопенія. Одночасне застосування потенційно мієлотоксичного препарату, особливо метотрексату, може призвести до розвитку цитопенії.

Дерматологічні:

частіше за 1 %: свербіж, подразнення шкіри;

від 0,1 до 1 %: стоматити, кропив'янка;

менше 0,1 %: фотосенсибілізація. В окремих випадках можуть розвинути поліморфна еритема, синдром Стівенса - Джонсона, токсико-епідермальний некроліз.

Респіраторні:

менше 0,1 %: виникнення нападів астми в осіб з алергією на ацетилсаліцилову кислоту або інші НПЗП.

Порушення центральної нервової системи:

частіше 1 %: легке запаморочення, головний біль;

від 0,1 до 1 %: шум у вухах, млявість;

менше 0,1 %: сплутаність свідомості та дезорієнтація, зміна настрою.

Серцево-судинні:

частіше 1 %: набряки;

від 0,1 до 1 %: підвищення артеріального тиску, припливи, відчуття серцебиття.

Сечостатеві:

від 0,1 до 1 %: зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини);

менше 0,1 %: гостра ниркова недостатність.

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

Порушення зору:

менше 0,1 %: кон'юнктивіти, розлади функції зору, що включають нечіткість зору.

Реакції гіперчутливості:

менше, ніж у 0,1% випадків: ангіоневротичний набряк і миттєві реакції підвищеної чутливості, а також анафілактоїдні / анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок.

Порушення у ділянці застосування:

частіше за 1 %: синець на місці ін'єкції;

від 0,1 до 1 %: біль у ділянці ін'єкції.

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

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

МОВАЛІС не слід призначати пацієнтам, які приймають антикоагулянти, через можливе виникнення внутрішньом'язової гематоми.

Також протипоказаннями є

- активна форма або недавня поява виразки у шлунково-кишковому тракті / перфоратії;
- запальне захворювання товстого кишечника в активній формі (хвороба Крона або виразковий коліт);
- тяжка печінкова недостатність;
- ниркова недостатність, що не піддається діалізу;
- маніфестна шлунково-кишкова кровотеча, нещодавня цереброваскулярна кровотеча або інші кровотечі;
- тяжка неконтрольована серцева недостатність;
- діти та підлітки до 15 років;
- період вагітності та лактації.

МОВАЛІС протипоказаний при лікуванні для усунення періопераційного болю при аортокоронарному шунтуванні.

Передозування. У разі передозування рекомендуються промивання шлунка та загальні підтримуючі заходи. У клінічних випробуваннях було показано, що холестирамін підвищує виведення мелоксикаму. Специфічні антидоти не відомі.

Особливості застосування.

Вагітність і лактація. Незважаючи на те, що під час доклінічних досліджень тератогенного ефекту не виявили, МОВАЛІС не слід застосовувати в період вагітності та лактації.

Застосування МОВАЛІСУ, як і інших НПЗП, потребує ретельного нагляду за пацієнтами з шлунково-кишковими захворюваннями та хворими, які приймають антикоагулянти. Пацієнти з шлунково-кишковими захворюваннями повинні бути під контролем. Заборонено призначати МОВАЛІС, якщо є пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча.

Як і з іншими 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 рідких випадках спостерігались серйозні шкірні реакції, деякі з яких були фатальними, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик появи таких реакцій відмічається на початку лікування, при цьому у більшості випадків такі реакції з'являлись в межах 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.

НПЗП інгібують синтез ниркових простагландинів, що відіграє важливу роль у підтримуванні ниркового кровотоку. У пацієнтів зі зниженим об'ємом крові та зниженим нирковим кровотоком застосування НПЗП може спричинити ниркову недостатність, яка зникає при перериванні протизапальної терапії нестероїдними засобами.

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 діуретичними препаратами, інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину-II, або після об'ємних хірургічних втручань, що призвели до гіповолемії. Таким пацієнтам потрібен контроль діурезу та функції нирок на початку терапії.

В окремих випадках НПЗП можуть призвести до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або до розвитку нефротичних синдромів.

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описані окремі випадки підвищення рівня трансаміназ або інших параметрів функції печінки. У більшості своїй ці зміни були незначними і мали тимчасовий характер. При стійкому та суттєвому відхиленні від норми лікування МОВАЛІСОМ слід припинити та провести контрольні тести. Для клінічно стабільних хворих на цироз печінки не треба знижувати дози МОВАЛІСУ.

Ослаблені пацієнти потребують більш ретельного нагляду, тому що тяжче переносять побічні ефекти. Як і при лікуванні іншими НПЗП, потрібно додержувати обережності щодо хворих літнього віку, в яких має місце більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця.

При застосуванні нестероїдних протизапальних засобів може виникати затримка натрію, калію та

води в організмі і вплив на натрійуретичні ефекти діуретиків. Внаслідок цього у людей з підвищеною чутливістю може виникати або посилюватись серцева недостатність або гіпертонія. Для пацієнтів з групи підвищеного ризику рекомендується здійснювати ретельне клінічне спостереження.

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

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 прийому мелоксикаму.

Будь-яких даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з автоматичними приладами немає. Однак при розвитку таких побічних явищ, як розлад функції зору, сонливість або інші порушення центральної нервової системи, рекомендується утримуватися від таких занять.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

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 шлунково-кишковому тракті, і тому таке поєднане лікування не рекомендується. Мелоксикам не рекомендується застосовувати разом з іншими нестероїдними протизапальними засобами.

Поєднане застосування ацетилсаліцилової кислоти (1000 мг двічі на день) здоровими добровольцями призвело до підвищення AUC (10%) та $C_{\text{макс}}$ (24%) мелоксикаму. Клінічне значення цієї взаємодії не відоме.

Літій: мають місце дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові. Рекомендовано контроль вмісту літію у плазмі крові на початку лікування, при доборі дози та при припиненні лікування МОВАЛІСОМ.

Метотрексат: як і інші НПЗП, МОВАЛІС може підвищувати гематологічну токсичність метотрексату відносно елементів крові - це потребує серйозного контролю. З обережністю, коли метотрексат та НПЗП призначають 3 дні поспіль, оскільки плазмовий рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність.

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 проконтролювати функцію нирок, а надалі, при одночасному застосуванні МОВАЛІСУ та діуретиків, хворі повинні отримувати адекватну кількість рідини.

Антигіпертензивні препарати (напр. бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, вазодилататори, діуретики): відомо, що НПЗП зменшують антигіпертензивний ефект, і це пов'язано з інгібуючим впливом на вазодилаторні простагландини.

НПЗП та антагоністи рецепторів ангіотензину-II, а також інгібітори АПФ виявляють синергічний ефект на зменшення клубочкової фільтрації. У пацієнтів з порушенням ниркової функції в анамнезі це може призвести до гострої ниркової недостатності.

Холестирамін зв'язує мелоксикам у гастроінтестинальному тракті, що прискорює виведення мелоксикаму.

НПЗП посилюють нефротоксичність циклоспорину через вплив на ниркові простагландини, що потребує значного контролю функції нирок при одночасному застосуванні препаратів.

Мелоксикам виводиться майже повністю шляхом печінкового метаболізму, приблизно дві третини якого досягається за посередництвом цитохром (СYP) ензимів P₄₅₀ (СYP основні шляхи та СYP другорядні шляхи) та одна третина – за посередництвом інших шляхів, таких як окислення пероксидази.

Слід брати до уваги потенціальну взаємодію при одночасному застосуванні мелоксикаму та засобів, які відомі властивістю інгібувати або метаболізуються шляхом СYP 2C9 та/або СYP 3A4.

Взаємодія МОВАЛІСУ з антацидами, циметидином, дигоксином і фуросемідом при одночасному застосуванні не виявлена.

Не можна виключати можливість взаємодії препарату з пероральними антидіабетичними засобами.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від сонячного світла місці, недоступному для дітей.

Термін придатності – 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 1,5 мл в скляній ампулі; по 5 ампул в картонній коробці.

Виробник. Берінгер Інгельхайм Еспана С.А., Іспанія,

Адреса. Prat de la Riba, s/n Sector Turo Can Matas 08173 Sant Cugat del Valles (Barcelona), Spain.