

Регистрационный номер: П N012978/01

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 цитрата дигидрат - 15мг (30 мг), лактозы моногидрат - 23,5 мг (20 мг), целлюлоза микрокристаллическая - 102 мг (87,3 мг), повидон К25 – 10,5 мг (9 мг), кремния диоксид коллоидный - 3,5 мг (3 мг), кросповидон - 16,3 мг (14 мг), магния стеарат - 1,7 мг.

Описание

Таблетки 7,5 мг

Круглые, от бледно-желтого до желтого цвета таблетки. Одна сторона выпуклая со скошенным краем. На выпуклой стороне - логотип фирмы; на другой стороне код и вогнутая риска. Допускается шероховатость таблеток.

Таблетки 15 мг

Круглые, от бледно-желтого до желтого цвета таблетки. Одна сторона выпуклая со скошенным краем. На выпуклой стороне логотип фирмы; на другой стороне - код и вогнутая риска. Допускается шероховатость таблеток.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидный противовоспалительный препарат - НПВП.

Код АТХ: M01AC06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мовалис - нестероидный противовоспалительный препарат, относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов - известных медиаторов воспаления.

In vivo мелоксикам ингибирует синтез простагландинов 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 терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как in vitro, так и ex vivo. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека in vitro. Ex vivo установлено, что мелоксикам (в дозах 7,5 и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина 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. Ex vivo показано, что мелоксикам в рекомендуемых дозах не влиял на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения в отличие от индометацина, диклофенака, ибупрофена и напроксена, которые значительно подавляли агрегацию тромбоцитов и увеличивали 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 НПВС, 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 препарата.

Фармакокинетика

Мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность при приеме внутрь (89%).

При однократном приеме препарата в виде таблеток средняя максимальная концентрация в плазме достигается в течение 5-6 час. При многократном применении устойчивое состояние фармакокинетики достигается в срок от 3 до 5 дней.

Диапазон различий между максимальными (C_{max}) и базальными концентрациями (C_{min}) препарата в период устойчивого состояния фармакокинетики после его приема один раз в день относительно невелик и составляет 0,4-1,0 мкг/мл - для дозы 7,5 мг, и 0,8-2,0 мкг/мл - для дозы 15 мг. Максимальная концентрация в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается в течение 5-6 час при приеме таблеток.

Концентрации препарата после постоянного приема препарата в течение более 6 месяцев, сходны с концентрациями, которые отмечаются после 2-х недель перорального приема 15 мг в день. При приеме более 6 месяцев такие различия маловероятны.

Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата.

Распределение

Мелоксикам хорошо связывается с протеинами плазмы (с альбуминами - 99%).

Мелоксикам проникает в синовиальную жидкость: местные концентрации составляют примерно 50% от концентраций в плазме.

Объем распределения низкий, в среднем составляет 11 л. Индивидуальные колебания - 30-40%.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4-х фармакологически неактивных производных, определяемых в моче. Основным 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). Исследования in vitro показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет CYP 2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP 3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16% и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует. Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. 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 составляет 20 часов.

Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5 - 15 мг при приеме внутрь.

Недостаточность функции печени и/или почек

Недостаточность функции печени, а также слабо или умеренно выраженная почечная

недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. 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

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

Во время исследования мелоксикама у детей, была изучена фармакокинетика препарата в дозах, применявшихся из расчета 0,25 мг/кг. При сравнении показателей у детей разного возраста (2-6 лет, n = 7 и 7-14 лет, n = 11) установлена тенденция к более низкой максимальной концентрации в плазме (C_{max} , -34%) и $AUC_{0-\infty}$ (-28%) у детей младшего возраста, а клиренс препарата (с поправкой на массу тела) у этой группы детей был более высоким. Концентрации мелоксикама в плазме у детей старшего возраста и взрослых сходны. У детей обеих возрастных групп периоды полувыведения мелоксикама из плазмы были сходными (13 часов) и несколько более короткими, чем у взрослых (15-20 часов).

Показания

Симптоматическое лечение:

- остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов),
- ревматоидный артрит,
- анкилозирующий спондилит.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП;
- Симптомы бронхиальной астмы, полипы носа, ангионевротический отек или крапивница после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе;
- Язвенная болезнь/перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенная;
- Болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ);
- Острые желудочно-кишечные кровотечения, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- Выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- Детский возраст до 12 лет, за исключением применения при ювенильном ревматоидном артрите (в случае регистрации этого показания);
- Беременность;
- Грудное вскармливание;
- Терапия периперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий (CABG);

С осторожностью:

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- застойная сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия / гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- заболевания периферических артерий;
- пожилой возраст;

- длительное использование НПВП;
- курение;
- частое употребление алкоголя.

Способ применения и дозы

<u>Остеoarтрит:</u>	7,5 мг в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день.
<u>Ревматоидный артрит:</u>	15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день.
<u>Анкилозирующий спондилит:</u>	15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день.

У пациентов с повышенным риском побочных реакций рекомендуется начинать лечение с дозы 7,5 мг в день.

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

У подростков:

Максимальная доза у подростков составляет 0,25 мг/кг.

Как правило, препарат должен применяться только у подростков и взрослых (см. раздел о противопоказаниях).

Максимальная рекомендуемая суточная доза - 15 мг.

Таблетки следует запивать водой или другой жидкостью и принимать во время еды.

Так как риск возникновения побочных реакций зависит от величины дозы и длительности применения следует применять препарат в течение возможно короткого срока с возможно низкой эффективной дозой.

Комбинированное применение. Суммарная суточная доза препарата Мовалис[®], применяемого в виде таблеток, свечей, суспензии для приема внутрь и инъекций, не должна превышать 15 мг.

Побочные эффекты

Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением препарата Мовалис[®], расценивалась как возможная.

Побочные эффекты, связь которых с приемом препарата расценивалась как возможная, и которые были зарегистрированы при широком применении препарата, отмечены знаком *.

Со стороны органов кроветворения:

Изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопению, тромбоцитопению, анемию.

Со стороны иммунной системы:

анафилактикоидные/анафилактические реакции*, другие реакции гиперчувствительности немедленного типа*.

Со стороны центральной нервной системы:

головная боль, головокружение, шум в ушах, сонливость, спутанность сознания*, дезориентация*, изменение настроения*.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

перфорация желудочно-кишечного тракта, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, возможно со смертельным исходом, гастродуоденальные язвы, колит, гастрит*, эзофагит, стоматит, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, отрыжка, транзиторные изменения показателей функции печени

(например, повышение активности трансаминаз или билирубина), гепатит*.

Со стороны кожи и кожных придатков:

токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангиоотек*, буллезный дерматит*, мультиформная эритема*, зуд, кожная сыпь, крапивница, фотосенсибилизация.

Со стороны органов дыхания:

бронхиальная астма.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Повышение артериального давления, сердцебиение, чувство прилива крови к лицу.

Со стороны мочеполовой системы:

острая почечная недостаточность*, изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи*, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, почечный медуллярный некроз, нефротический синдром*.

Со стороны органов зрения:

конъюнктивит*, нарушения зрения, включая нечеткость зрения*.

Общие заболевания:

Отеки.

Передозировка

Антидот не известен, в случае передозировки препарата следует провести: эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию. Холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

- Другие ингибиторы синтеза простагландина, включая глюкокортикоиды и салицилаты - одновременный прием с мелоксикамом увеличивает риск образования язв в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечных кровотечений (вследствие синергизма действия) и поэтому не рекомендуется. Одновременный прием с другими НПВП не рекомендуется.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина - увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений.
- Натрия полистирен сульфонат - вследствие наличия сорбитола в составе Мовалиса® совместный прием может вызывать риск развития некроза толстого кишечника, с возможным смертельным исходом.
- Антикоагулянты для приема внутрь, антитромбоцитраные препараты, гепарин для системного применения, тромболитические средства, ингибиторы обратного захвата серотонина - одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечений вследствие ингибирования тромбоцитарной функции.
- Препараты лития - НПВП повышают уровень лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. Рекомендуется мониторировать уровень лития в период назначения Мовалис® при изменении дозы препаратов лития и их отмене.
- Метотрексат - НПВП снижают тубулярную секрецию метотрексата, тем самым, повышая его концентрацию в плазме и гематологическую токсичность, фармакокинетика метотрексата при этом не меняется. В связи с этим одновременный прием Мовалиса® и метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя не рекомендуется. Риск развития взаимодействия между НПВП и метотрексатом может иметь место и у пациентов, применяющих метотрексат в низких дозировках, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Поэтому необходим постоянный контроль за числом клеток крови и за функцией почек. При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течении 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.
- Контрацепция - НПВП снижают эффективность внутриматочных контрацептивных

устройств.

- Диуретики - Применение НПВП в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.
- Антигипертензивные средства (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, вазодилататоры, диуретики). НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, 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 нарушением функции почек.
- Холестирамин, связывая мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, приводит к его более быстрому выведению.
- НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.

При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP 2C9 и/или CYP 3A4 (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 применении антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида, значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Особые указания

Пациенты, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечного кровотечения Мовалис[®] необходимо отменить.

Язвы в желудочно-кишечном тракте, 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 лиц пожилого возраста.

Особое внимание следует уделять 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 таких случаях должен рассматриваться вопрос о прекращении применения Мовалиса[®].

Как и прочие НПВП, Мовалис[®] 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 выше указанными 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, пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические средства, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале

терапии 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 средств. 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 использовании Мовалиса[®] (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение уровня 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, Мовалис[®] следует отменить, и проводить 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 Мовалис[®] может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис[®] может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по поводу подобных проблемам, рекомендуется отмена приема Мовалиса[®].

Максимальная рекомендованная суточная доза таблеток 7,5 и 15 мг содержит 47 и 20 мг лактозы соответственно. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью к галактозе, с Ларр-лактазным дефицитом или нарушением адсорбции глюкозы/галактозы, не должны принимать этот препарат.

В случае одновременного применения антикоагулянтов для приема внутрь, тиклопидина, гепарина для системного применения, тромболитических средств необходимо тщательное наблюдение за эффектом антикоагулянтов.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Специальных исследований в отношении влияния препарата на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводилось. Однако от этой деятельности следует воздерживаться пациентам с нарушениями зрения, пациентам, отмечающим сонливость или другие нарушения со стороны центральной нервной системы.

Форма выпуска

Таблетки 7,5 мг или 15,0 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВХ/А1-фольги или ПВХ/ПВДХ/А1-фольги. 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Таблетки при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Отпуск из аптек По рецепту врача.

Производитель

«Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия

Произведено

«Берингер Ингельхайм Эллас А.Е.»

5-ый км Пайания-Маркопуло, 194 00 Коропи. Греция

или

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ»

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия

Претензии потребителей направляв по адресу Представительства в Москве:

117049. Москва, ул.Донская. д.29/9. строение 1.