

Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис®

Регистрационный номер: П №014482/01 от 29.12.2006

Торговое патентованное название: Мовалис®(Movalis®)

Международное непатентованное название: мелоксикам

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав:

1 ампула содержит:

Активное вещество: мелоксикам – 15,0 мг

Вспомогательные вещества: меглумин, гликофутол, полоксамер 188 (Плуроник Ф68), натрия хлорид, глицин, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание:

Прозрачный, желтого с зеленым оттенком цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа:

Нестероидный противовоспалительный препарат - НПВП.

Код АТХ: M01AC06.

Фармакологические свойства:

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 тромбксана, 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 НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая около 1,62 мкг/мл, достигается в течение приблизительно 60 мин.

Распределение

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, особенно с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50% концентрации в плазме. Объем распределения низкий, в среднем 11 л. Межиндивидуальные различия составляют 30 -40%.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4-х фармакологически неактивных производных. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). 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.

Выведение

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 или внутримышечном введении.

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.

Показания

Препарат Мовалис в лекарственной форма раствор для внутримышечного введения показан для начального периода лечения и краткосрочной симптоматической терапии болевого синдрома при ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите.

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому компоненту препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП. Препарат нельзя назначать пациентам, у которых ранее после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП отмечались симптомы бронхиальной астмы, полипоз носа, ангионевротический отек или крапивница.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Тяжелая недостаточность функции печени.
- Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ).
- Явное желудочно-кишечное кровотечение, недавнее цереброваскулярное кровотечение или другое кровотечение
- Тяжелая неконтролируемая сердечная недостаточность
- Детский и подростковый возраст до 18 лет.
- Беременность или кормление грудью.

- Проводимая терапия антикоагулянтами
С осторожностью: пожилой возраст, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе.

Беременность и лактация

Мовалис противопоказан во время беременности. Подавление синтеза простагландинов может оказывать нежелательное воздействие на беременность и развитие плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на увеличение риска самопроизвольных абортов и пороков сердца у плода после применения ингибиторов синтеза простагландинов во время беременности. Абсолютный риск развития пороков сердца увеличивался с менее 1% до 1.5%. Такой риск повышается с увеличением дозы и продолжительности терапии.

В III триместре беременности применение ингибиторов синтеза простагландинов может привести к следующим нарушениям у плода:

- преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия вследствие токсического воздействия на сердечно-легочную систему;
- дисфункция почек, с дальнейшим развитием почечной недостаточности с уменьшением количества амниотической жидкости.

У матери во время родов может увеличиваться продолжительность кровотечения и снижаться сократительная способность матки, и, как следствие, увеличиваться время родов.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому Мовалис не рекомендуется применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых 2-3 дней. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных форм (таблетки). Рекомендуемая доза составляет 7.5 мг или 15 мг 1 раз в сутки, в зависимости от интенсивности боли и тяжести воспалительного процесса.

Препарат вводится посредством глубокой внутримышечной инъекции.

Учитывая возможную несовместимость, содержимое ампул Мовалис® не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

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

Препарат нельзя вводить внутривенно.

Режим дозирования препарата Мовалис для внутримышечных инъекций у детей и подростков пока не определен, данная лекарственная форма может применяться только у взрослых пациентов.

Максимальная рекомендуемая суточная доза - 15 мг.

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 нежелательные явления, связь которых с применением препарата Мовалис, расценивалась как возможная. Данные о частоте этих явлений основаны на сведениях, полученных в клинических исследованиях без учета причинно-следственной связи. Клинические исследования включали 3750 пациентов, которые принимали 7.5 или 15 мг препарата в сутки в течение срока до 18 мес (средняя продолжительность лечения 127 дней), а также 254 пациента, которым препарат вводился внутримышечно в течение до 7 дней.

Нежелательные явления, связь которых с приемом препарата расценивалась как возможная, зарегистрированные при широком применении препарата, отмечены знаком *. Частоту этих редких явлений трудно оценить. Предполагается, что она составляет менее 0.1%.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

> 1%: диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм, диарея

0,1% -1%: преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина), отрыжка, эзофагит, гастродуоденальная язва, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, стоматит

< 0,1%: перфорация желудочно-кишечного тракта, колит, гепатит *, гастрит *

Желудочно-кишечное кровотечение, язва и перфорация потенциально могут приводить к летальному исходу.

Гематологические:

> 1%: анемия

0,1% -1%: изменение формулы крови, включая изменение лейкоцитарной формулы, лейкопения и тромбоцитопения. Предрасполагающим фактором для возникновения цитопении является одновременное применение потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата.

Дерматологические:

> 1%: зуд, кожная сыпь

0,1% -1%: крапивница

< 0,1%: фотосенсибилизация. В редких случаях возможно развитие буллезных реакций, мультиформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза *

Со стороны органов дыхания:

< 0,1%: у предрасположенных пациентов после назначения ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая Мовалис[®], сообщалось об остром развитии бронхиальной астмы

Со стороны центральной нервной системы:

- > 1%: дурнота, головная боль
0,1% -1%: головокружение, шум в ушах, сонливость
< 0,1%: спутанность сознания *, нарушение ориентации, изменение настроения *

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- > 1% Отеки
0,1% -1%: повышение артериального давления, сердцебиение, чувство прилива крови к лицу

Со стороны мочеполовой системы:

- 0,1% -1%: изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)
< 0,1%: острая почечная недостаточность *

Со стороны зрения:

- < 0,1%: Конъюнктивит *, нарушения зрения, в т.ч. нечеткость зрения *

Реакции гиперчувствительности:

- < 0,1%: ангионевротический отек и реакции гиперчувствительности немедленного типа, в т.ч. анафилактикоидные/анафилактические реакции *

Местные реакции

- > 1% Отечность в месте введения
< 1% Болезненные ощущения в месте введения

Передозировка

Антидот не известен, в случае передозировки препарата следует провести: промывание желудка и общую поддерживающую терапию. В клинических исследованиях показано, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Лекарственные взаимодействия

- Другие НПВП, в т.ч. салицилаты (ацетилсалициловая кислота): Одновременное применение более чем одного НПВП увеличивает риск образования язв в ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений вследствие синергизма действия. Совместное применение мелоксикама и других НПВП не рекомендуется. Совместное применение ацетилсалициловой кислоты (1000 мг 3 раза в сут) и мелоксикама у здоровых добровольцев приводило к увеличению AUC (10%) и C_{max} (24%) мелоксикама. Клиническое значение этого взаимодействия не известно.

- Антикоагулянты для приема внутрь, антиагреганты, гепарин для системного применения, тромболитические средства: повышение риска кровотечения. В случае невозможности избежать одновременного применения этих препаратов, необходимо тщательное наблюдение за эффектом антикоагулянтов.
- Литий. НПВП повышают концентрацию лития в плазме за счет снижения почечной экскреции лития. Концентрация лития в плазме может достигать токсических значений. Совместное применение лития и НПВП не рекомендуется. В случае необходимости такой комбинированной терапии следует контролировать концентрацию лития в плазме в начале лечения, при подборе дозы и отмене мелоксикама.
- Метотрексат. НПВП могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата и таким образом увеличивать концентрацию метотрексата в плазме. В связи с этим больным, получающим высокие дозы метотрексата (более 15 мг в неделю) одновременное применение НПВП не рекомендуется. Риск взаимодействия при одновременном применении метотрексата и НПВП возможен также у пациентов, получающих низкие дозы метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. При необходимости комбинированной терапии следует контролировать формулу крови и функцию почек. Необходимо соблюдать осторожность в случае, если НПВП и метотрексат применяются одновременно в течение 3 дней, т.к. концентрация метотрексата в плазме может повышаться и, как следствие могут возникать токсические эффекты. Одновременное применение мелоксикама не влияло на фармакокинетику метотрексата в дозе 15 мг в неделю, однако следует принимать во внимание, что гематологическая токсичность метотрексата усиливается при одновременном приеме НПВП.
- Контрацепция. Ранее сообщалось о снижении эффективности внутриматочных контрацептивных устройств при применении НПВП. Это наблюдение требует дальнейшего подтверждения.
- Диуретики. Применение НПВП повышает риск развития острой почечной недостаточности у пациентов с обезвоживанием. У пациентов, получающих Мовалис и диуретики, должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.
- Антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилататоры, диуретики). НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.
- Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (также как и ингибиторов АПФ) усиливает эффект снижения гломерулярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек это может привести к развитию острой почечной недостаточности.
- Колестирамин, связывая мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, приводит к его более быстрому выведению.

- НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина. В случае проведения комбинированной терапии следует контролировать функцию почек.

Мелоксикам выводится из организма преимущественно путем печеночного метаболизма, около 2/3 количества препарата, подвергающегося метаболизму в печени, разрушается ферментами системы цитохром Р450 (основной путь метаболизма – цитохром 2С9, дополнительный – цитохром 3А4), около 1/3 метаболизируется другими системами, например, путем перекисного окисления. При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать СУР 2С9 и/или СУР 3А4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

При одновременном применении мелоксикама и антацидов, циметидина, дигоксина или фуросемида значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с пероральными гипогликемическими средствами.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность (так же как и при использовании других НПВП) при лечении пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе. Пациенты, у которых отмечаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечного кровотечения Мовалис® необходимо отменить.

Как и при использовании других НПВП, желудочно-кишечное кровотечение, язвы и перфорации, потенциально опасные для жизни пациента могут возникать в ходе лечения в любое время, как при наличии настораживающих 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 явлениях со стороны кожи и слизистых оболочек. В таких случаях должен рассматриваться вопрос о прекращении применения препарата Мовалис.

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 пациенты пожилого возраста; больные, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или явные заболевания почек; пациенты, получающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические

вмешательства, приводящие к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

В редких случаях НПВП могут вызвать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, медуллярный почечный некроз или нефротический синдром.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе доза препарата Мовалис[®] не должна превышать 7,5 мг. У пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции почек (то есть, если клиренс креатинина больше 25 мл/мин) снижение дозы не требуется.

При использовании препарата Мовалис[®] (так же как и большинства других НПВП) сообщалось об эпизодическом повышении уровня трансаминаз или других показателей функции печени в сыворотке крови. 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.

У пациентов с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы препарата не требуется.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, поэтому такие пациенты должны тщательно наблюдаться. Осторожность (как и в случае применения других НПВП) должна соблюдаться при лечении пациентов пожилого возраста, у которых выше вероятность нарушений функции почек, печени и сердца.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, и оказывать влияние на натрийуретический эффект мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии.

Мелоксикам, также как и другие НПВП может маскировать симптомы инфекционного заболевания.

Применение мелоксикама, как и других препаратов блокирующих циклооксигеназу/синтез простагландинов, может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется женщинам, желающим забеременеть. При нарушении способности к зачатию у женщин или проведении обследования по поводу бесплодия необходимо рассмотреть вопрос об отмене мелоксикама.

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

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1,5 мл.

По 1,5 мл в ампулу из бесцветного гидролитического стекла класса 1 с кольцом белого цвета над линией разлома ампулы и 2-мя кольцами зеленого и желтого цвета в верхней части ампулы. По 3 или 5 ампул в поддон из пластмассы, поддон в картонную коробку с инструкцией по применению.

Срок годности

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Отпуск из аптек

По рецепту.

Производитель

«Берингер Ингельхайм Эспана С.А», Испания
Адрес: Испания, 08190 Сан-Кугат дель Вальес, Барселона
Прат де ла Рибя, б/н, Сектор Туро де Кан Матас

Представительство в Москве: 119049, Москва, ул.Донская, д.29/9, строение 1
Телефон: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02