

Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис®

Регистрационный номер: ЛС-001185 от 27.01.2006

Торговое патентованное название: Мовалис®(Movalis®)

Международное непатентованное название: мелоксикам

Лекарственная форма: суспензия для приема внутрь

Состав:

5 мл суспензии для приема внутрь (= 1 мерная ложка) содержат:

Активное вещество: мелоксикам - 7,5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, гидроксиэтилцеллюлоза, раствор сорбитола 70%, глицерол 85%, ксилитол, натрия фосфата одноосновной дигидрат, сахарин натрия, натрия бензоат, лимонная кислота моногидрат, аромат малины, вода очищенная.

Описание:

Желтоватая вязкая суспензия с зеленым оттенком, свежим запахом малины.

Фармакотерапевтическая группа:

Нестероидный противовоспалительный препарат - НПВП.

Код АТХ: M01AC06.

Фармакологические свойства:

Мовалис является нестероидным противовоспалительным препаратом, относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам *in vivo* 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 терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек.

Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека *in vitro*. 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.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность (89%) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3-5-ти дней. Концентрации препарата после постоянного приема препарата в течение времени, превышающего 1 год, сходны с теми концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики. Связывание с белками плазмы составляет более 99%. Диапазон различий между максимальными и базальными концентрациями препарата после его приема один раз в день относительно невелик и составляет при использовании дозы 7,5 мг 0,4–1,0 мкг/мл, а при использовании дозы 15 мг – 0,8–2,0 мкг/мл, (приведены, соответственно, значения C_{min} и C_{max} в период устойчивого состояния фармакокинетики), хотя отмечались и значения, выходящие за указанный диапазон.

Хорошо проникает в синовиальную жидкость; местные концентрации составляют примерно 50% от концентраций в плазме.

Почти полностью метаболизируется с образованием 4-х неактивных в фармакологическом отношении 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.

Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. С калом в неизменном виде выводится менее 5% от величины

суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения мелоксикама из организма составляет 20 часов. Недостаточность функции печени, а также слабо или умеренно выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает.

Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. У лиц пожилого возраста клиренс препарата снижается. Объем распределения низкий, и составляет в среднем 11 л. Межиндивидуальные различия составляют 30-40%.

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: остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит.

Противопоказания

Известная повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому компоненту препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП.

Пациентам, у которых ранее после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП отмечались симптомы бронхиальной астмы, полипы 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)
- Детский возраст (до 15 лет)
- Беременность или кормление грудью.

Способ применения и дозы

Внутри во время еды.

Остеоартроз: 7,5 мг в день (= 1 мерная ложка). При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день (= 2 мерные ложки).

Ревматоидный артрит: 15 мг в день (= 2 мерные ложки). В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день (= 1 мерная ложка).

Анкилозирующий
спондилит:

15 мг в день (= 2 мерные ложки).

У пациентов с повышенным риском побочных реакций
и 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.

Максимальная рекомендуемая суточная доза - 15 мг.

Всю суточную дозу препарата следует принимать однократно во время еды.

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

Побочные эффекты

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

- > 1%: диспепсия (тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея), боль в животе
- 0,1% - транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина), отрыжка, эзофагит, гастродуоденальные язвы, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение
- < 0,1%: перфорация желудочно-кишечного тракта, колит, гепатит, гастрит

Гематологические:

- > 1%: анемия
- 0,1% - изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопению и тромбоцитопению. Предрасполагающим фактором для возникновения цитопений, по-видимому, является одновременное применение потенциально миелотоксических лекарственных средств, в особенности метотрексата.

Дерматологические:

- > 1%: зуд, кожная сыпь
- 0,1% - стоматит, крапивница

1%:

< 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 аспирина или других НПВП, включая Мовалис[®], сообщалось об остром развитии бронхиальной астмы

Со стороны центральной нервной системы:

> 1%: головная боль

0,1% - головокружение, шум в ушах, сонливость

1%:

< 0,1%: спутанность сознания и дезориентация, нарушения настроения

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

> 1% Отеки

0,1% - повышение артериального давления, сердцебиение, чувство прилива

1%: крови к лицу

Со стороны мочеполовой системы:

0,1% - изменения показателей функции почек (повышение уровня

1%: креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)

< 0,1%: острая почечная недостаточность

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

Со стороны зрения:

< 0,1%: конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения

Реакции гиперчувствительности:

< 0,1%: ангионевротический отек и реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая анафилактоидные /анафилактические реакции

Беременность и лактация

Хотя в доклинических исследованиях тератогенных эффектов выявлено не было, Мовалис[®] не следует применять в периоды беременности и кормления грудью.

Передозировка

Антидот не известен, в случае передозировки препарата следует провести эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию.

Холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Лекарственные взаимодействия

- Другие НПВП, включая салицилаты. Одновременное применение более чем одного НПВП увеличивает риск язвообразования в желудочно-кишечном тракте и желудочно-кишечных кровотечений (вследствие синергизма действия).
- Антикоагулянты для приема внутрь, тиклопидин, гепарин для системного применения, тромболитические средства: повышение риска кровотечения.
- Литий. НПВП повышают уровни лития в плазме.
- Метотрексат. Может усиливать гематологическую токсичность метотрексата.
- 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 ангиотензинпревращающего фермента, вазодилататоры, диуретики). НПВП снижают эффект антигипертензивных средств, вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.
- 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.

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

Нельзя исключить возможность взаимодействия с оральными антидиабетическими средствами.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность (так же как и при использовании других НПВП) при лечении пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе и пациентов, получающих антикоагулянты. 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.

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. В таких случаях должен рассматриваться вопрос о прекращении применения Мовалиса®.

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, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или явные заболевания почек, пациенты, получающие 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.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе и с повышенным риском побочных реакций, доза Мовалиса® 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 Мовалиса® (так же как и большинства других НПВП) сообщалось об эпизодическом повышении 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.

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

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, в связи с чем 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, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии.

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

Рекомендуется мониторировать уровни лития в период назначения Мовалис[®], при изменении его дозы и отмене.

В случае одновременного приема с метотрексатом рекомендуется строгий контроль числа клеток крови.

У пациентов, получающих Мовалис[®] и диуретики, должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

В случае проведения комбинированной терапии следует контролировать функцию почек.

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.

Поскольку доза препарата для применения у детей пока не установлена, Мовалис[®] следует использовать только у подростков и взрослых.

Форма выпуска

Суспензия для приема внутрь 7,5 мг/5 мл по 100 мл во флаконе янтарного стекла с навинчиваемой крышкой.

Флакон вместе с дозирующей ложкой и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

После вскрытия флакона 6 месяцев.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте.

Отпуск из аптек

По рецепту.

Производитель

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия

Представительство в Москве: 117049, Москва, ул.Донская, д.29/9, строение 1
Телефон: 788-61-40, факс: 788-61-41