

# Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

## Мовалис® (Movalis®)

**Регистрационный номер:** П N014482/01

**Торговое патентованное название:** МОВАЛИС

**Международное непатентованное название:** Мелоксикам

**Химическое название:** 4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид

**Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения

### **Состав:**

1 ампула (1,5 мл) содержит:

*активное вещество:* мелоксикам – 15,0 мг;

*вспомогательные вещества:* меглюмин – 9,375 мг, гликофурфурол – 150 мг, полоксамер 188 – 75 мг, натрия хлорид – 4,5 мг, глицин – 7,5 мг, натрия гидроксид – 0,228 мг, вода для инъекций – 1279,482 мг.

### **Описание:**

Прозрачный желтого с зеленым оттенком цвета раствор, практически свободный от частиц, в прозрачных ампулах объемом 2 мл.

### **Фармакотерапевтическая группа:**

Нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП.

**Код АТХ:** M01AC06.

### **Фармакологические свойства:**

#### **Фармакодинамика**

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 терапевтическое действие 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 E<sub>2</sub>, 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.

В исследованиях *ex vivo* показано, что мелоксикам (в дозах 7,5 мг и 15 мг) не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и 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 проводились сравнения. 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***

#### *Абсорбция*

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 1,6 – 1,8 мкг/мл, достигается в течение приблизительно 60 – 96 мин.

#### *Распределение*

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50% концентрации в плазме. Объем распределения низкий, приблизительно 11 л. Межиндивидуальные различия составляют 7 – 20%.

#### *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 CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. 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 через кишечник и почками, 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 варьирует от 13 до 25 часов.

Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного применения.

Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5-15 мг при внутримышечном введении.

#### *Недостаточность функции печени и/или почек*

Недостаточность функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. 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*

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожи-

лого возраста более высокие значения AUC (площадь под кривой концентрация-время) и длинный период полувыведения, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

### **Показания к применению**

Начальный период лечения болевого синдрома и краткосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита, остеоартроза (артроза, дегенеративных заболеваний суставов), анкилозирующего спондилита.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП;
- Гиперчувствительность (в том числе и к другим нестероидным противовоспалительным препаратам), полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе);
- Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные;
- Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- Тяжелая печеночная и сердечная недостаточность;
- Тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- Активное заболевание печени;
- Активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- Возраст до 18 лет;
- Беременность;
- Период лактации;
- Терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- Сопутствующая терапия антикоагулянтами, так как есть риск образования внутримышечных гематом.

**С осторожностью:**

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (наличие инфекции *H.pylori*);
- застойная сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин);
- ишемическая болезнь сердца;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- заболевания периферических артерий;
- пожилой возраст;
- длительное использование НПВП;
- курение;
- частое употребление алкоголя.

**Беременность и период лактации:**

Применение МОВАЛИСА противопоказано во время беременности.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение МОВАЛИСА в период кормления грудью противопоказано.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, МОВАЛИС может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема МОВАЛИСА.

**Способ применения и дозы:**

*Остеоартрит:* 7,5 мг в сутки. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день.

*Ревматоидный артрит:* 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7,5 мг в день.

*Анкилозирующий спондилит:* 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.

#### *Общие рекомендации*

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

#### *Комбинированное применение*

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Суммарная суточная доза препарата МОВАЛИС, применяемого в виде разных лекарственных форм не должна превышать 15 мг.

Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых нескольких дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки, в зависимости от интенсивности болей и тяжести воспалительного процесса.

Препарат вводится посредством глубокой внутримышечной инъекции.

Препарат нельзя вводить внутривенно.

Учитывая возможную несовместимость, МОВАЛИС раствор для внутримышечного введения не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

#### **Побочное действие**

Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением препарата МОВАЛИС, оценивалась как возможная.

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ );

очень редко ( $< 1/10,000$ );

не установлено.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

Нечасто – анемия;

Редко – лейкопения, тромбоцитопения, изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

Нечасто – другие реакции гиперчувствительности немедленного типа;

Не установлено – анафилактический шок, анафилактоидные/анафилактические реакции.

*Нарушения психики:*

Редко – изменение настроения;

Не установлено – спутанность сознания, дезориентация.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

Часто – головная боль;

Нечасто – головокружение, сонливость.

*Нарушения со стороны органов зрения, слуха и лабиринтные нарушения:*

Нечасто – вертиго;

Редко – конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения, шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца и сосудов:*

Нечасто – повышение артериального давления, чувство “прилива” крови к лицу;

Редко – сердцебиение.

*Нарушения со стороны дыхательной системы:*

Редко – бронхиальная астма у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

Часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота;

Нечасто – скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка;

Редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит;

Очень редко – перфорация желудочно-кишечного тракта.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

Нечасто – транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина);

Очень редко – гепатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

Нечасто – ангиоотек, зуд, кожная сыпь;

Редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница;

Очень редко – буллезный дерматит, мультиформная эритема;

Не установлено – фотосенсибилизация.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Нечасто – изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи;

Очень редко – острая почечная недостаточность.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

Часто – боль и отек в месте введения;

Нечасто – отеки.

Совместное применение с лекарственными средствами, угнетающими костный мозг (например, метотрексат) может спровоцировать цитопению.

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

Как и для других НПВП не исключают возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

### **Передозировка**

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжёлых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения артериального давления, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: антидот не известен. В случае передозировки следует применять симптоматическую терапию. Известно, что колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

- 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).

Одновременный прием с другими НПВП не рекомендуется.

- Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства – одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.



- Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина - одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

- Препараты лития – НПВП повышают уровень лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль за концентрацией лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

- Метотрексат – НПВП снижают секрецию метотрексата почками, тем самым, повышая его концентрацию в плазме. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за функцией почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

- Контрацепция – есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

- 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.

- 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.

- Колестирамин, 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 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.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание 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 случае появления первых признаков кожной сыпи, изменения слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности должен рассматриваться вопрос о прекращении применения МОВАЛИСА.

Описаны случаи при приеме НПВП повышения риска 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, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензин-II рецепторов, 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 активности 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, имеющим трудности с зачатием. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по этому поводу, рекомендуется отмена приема МОВАЛИСА.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 25 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами:**

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы. В

период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **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 вместе с инструкцией по применению.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

«Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»

Бингер Штрассе 173,

55216, Ингельхайм-на-Рейне, Германия

### **Производитель**

«Берингер Ингельхайм Эспана С.А.»

Прат де ла Риб, 50,

08173 Сан-Кугат дель Вальес, Барселона, Испания.

**Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях по следующему адресу в России**

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3.

Тел/факс: 8 800 700 99 93