

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**МОВАЛІС**  
**(MOVALIS )**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг;

*допоміжні речовини:* натрію цитрат, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та протиревматичні засоби.

Код АТС M01A C06.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу.

Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

**Протипоказання.**

- гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, аспірин. Мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому аспірину чи інших НПЗП;
- III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- діти та підлітки віком до 16 років;
- шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП в анамнезі;
- активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі);
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу;
- шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові;
- тяжка серцева недостатність;
- лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (АКШ).

**Спосіб застосування та дози.**

Застосовують перорально.

Загальну добову кількість лікарського засобу слід застосовувати разово, запиваючи водою або іншою рідиною, під час прийому їжі.

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»). Слід періодично оцінювати потребу пацієнта в симптоматичному полегшенні та відповідь на лікування.

**Загострення остеоартрозу:**

7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг). Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг).

**Ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт:**

15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг).

Також див. розділ «Особливі категорії пацієнтів» наведений нижче.

Згідно з терапевтичним ефектом дозу можна зменшити до 7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг).

**НЕ ПЕРЕВИЩУВАТИ ДОЗУ 15 мг/день.**

*Особливі категорії пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку та пацієнти з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій.*

Рекомендована доза для довготривалого лікування ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту для пацієнтів літнього віку становить 7,5 мг на добу. Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій слід починати лікування з 7,5 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ниркова недостатність.*

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, доза не повинна перевищувати 7,5 мг на день. Пацієнтам із легкою та середньою нирковою недостатністю (а саме пацієнтам із кліренсом креатиніну вище 25 мл/хв) зниження дози не потрібне (щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю без застосування діалізу див. розділ «Протипоказання»).

*Печінкова недостатність.*

Пацієнтам із легкою та середньою печінковою недостатністю зниження дози не потрібне (щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю див. розділ «Протипоказання»).

***Побічні реакції.***

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком випадків судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділ «Особливості застосування»).

Набряк, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність спостерігалися при лікуванні НПЗП.

Більшість побічних ефектів, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Може спостерігатися пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді летальна, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Після застосування спостерігалися нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, абдомінальний біль, мелена, блювання кров'ю, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона (див. розділ «Особливості застосування»). З меншою частотою спостерігався гастрит.

Повідомляли про тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див розділ «Особливості застосування»).

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (не можна визначити за наявними даними).

*З боку системи крові та лімфатичної системи:*

нечасто – анемія;

рідко – відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу (див. *Окремі серйозні та/або часті побічні реакції*).

*З боку імунної системи:*

нечасто – алергічні реакції, окрім анафілактичних або анафілактоїдних;

невідомо – анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок.

*Психічні розлади:*

рідко – зміна настрою, нічні кошмари;

невідомо – сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння.

*З боку нервової системи:*

часто – головний біль

нечасто – запаморочення, сонливість.

*З боку органів зору:*

рідко – розлади функції зору, що включають нечіткість зору; кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

нечасто – запаморочення;

рідко – дзвін у вухах.

*Кардіальні порушення:*

рідко – відчуття серцебиття.

Повідомлялося про серцеву недостатність, пов'язану з лікуванням НПЗП.

*Судинні розлади:*

нечасто – підвищення артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»), припливи.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

рідко – астма у пацієнтів з алергією на аспірин та інші НПЗП;

невідомо – інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель.

*З боку травного тракту:*

дуже часто – розлади травної системи: диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запор, метеоризм, діарея;

нечасто – прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, стоматит, гастрит, вдріжка;

рідко – коліт, гастродуоденальна виразка, езофаїт;

дуже рідко – шлунково-кишкова перфорація.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть бути важкими та потенційно летальними, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

*Розлади з боку гепатобіліарної системи:*

нечасто – порушення показників функції печінки (наприклад підвищення трансаміназ або білірубіну);

дуже рідко – гепатит;

невідомо – жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:*

нечасто – ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання;

рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка;

дуже рідко – бульозний дерматит, мультиформна еритема;

невідомо – реакції фоточутливості, ексфолювативний дерматит.

*З боку сечовидільної системи:*

нечасто – затримка натрію та води, гіперкаліємія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), зміни показників функції нирок (підвищення креатиніну та/або сечовини сироватки);

дуже рідко – гостра ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»);

невідомо – інфекції сечовивідних шляхів, порушення частоти сечовипускання.

*Загальні розлади та розлади у місці введення:*

нечасто – набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок.

невідомо – грипоподібні симптоми.

*З боку опорно-рухової системи:*

невідомо – артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані з суглобами.

*Окремі серйозні та/або часті побічні реакції.*

Повідомлялося про дуже рідкі випадки агранулоцитозу у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом та іншими потенційно мієлотоксичними лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Побічні реакції, які не спостерігалися під час застосування препарату, але які загальноприйнято є характерними для інших сполук класу.*

Органічне ниркове ураження, що, ймовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: повідомлялося про дуже рідкі випадки інтерстиціального нефриту, гострого тубулярного некрозу, нефротичного синдрому та папілярного некрозу (див. розділ «Особливості застосування»).

***Передозування.***

Симптоми гострого передозування НПЗП зазвичай обмежуються летаргією, сонливістю, нудотою, блюванням та епігастральним болем, які в цілому є оборотними при підтримуючій терапії. Може виникнути шлунково-кишкова кровотеча. Тяжке отруєння може призвести до артеріальної гіпертензії,

гострої ниркової недостатності, дисфункції печінки, пригнічення дихання, коми, судом, серцево-судинної недостатності та зупинки серця. Повідомлялося про анафілактоїдні реакції при терапевтичному застосуванні НПЗП, що також може спостерігатися при передозуванні.

При передозуванні НПЗП пацієнтам рекомендовано симптоматичні та підтримуючі заходи. Дослідження показали прискорення виведення мелоксикаму шляхом прийому 4 пероральних доз холестираміну 3 рази на день.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

***Фертильність.*** Мелоксикам, як і інші лікарські засоби, що інгібують синтез циклооксигенази /простагландину, може негативно впливати на репродуктивну функцію і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення застосування мелоксикаму.

***Вагітність.*** Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона і плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку пороків серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку пороків серця збільшився з менш ніж 1 % до близько 1,5 %. Вважається, що цей ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості лікування. Під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка намагається завагітніти або у період I та II триместру вагітності застосовує мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими.

У ході III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть створювати для плода ризик:

- серцево-легеневої токсичності (з передчасним закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок, що може розвинутися у ниркову недостатність з олігогідроамніоном; можливі ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого;
- можливість подовження часу кровотечі, протиагрегаційного ефекту навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів.

Тому мелоксикам протипоказаний під час III триместру вагітності.

***Годування груддю.*** Хоча конкретних даних щодо МОВАЛІСУ немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати в грудне молоко. Тому застосування не рекомендовано жінкам, які годують груддю.

### ***Діти.***

МОВАЛІС, таблетки по 7,5 мг та 15 мг, протипоказаний дітям віком до 16 років (див. розділ «Протипоказання»).

### ***Особливості застосування.***

Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформації щодо шлунково-кишкових та серцево-судинних ризиків нижче).

Рекомендовану максимальну добову дозу не можна перевищувати у випадку недостатнього терапевтичного ефекту, також не слід застосовувати додатково НПЗП, тому що це може підвищити токсичність, тоді як терапевтичні переваги не доведені. Слід уникати одночасного застосування мелоксикаму з НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Мелоксикам не підходить для лікування пацієнтів, що потребують полегшення гострого болю.

За відсутності покращення після декількох днів клінічні переваги лікування слід повторно оцінити.

Слід звернути увагу на езофагіт, гастрит та/або пептичну виразку в анамнезі з метою забезпечення їх повного лікування перед початком терапії мелоксикамом. Слід регулярно виявляти увагу щодо можливого прояву рецидиву у пацієнтів, які лікувалися мелоксикамом, та пацієнтів з такими випадками в анамнезі.

### ***Шлунково-кишкові порушення.***

Як і при застосуванні інших НПЗП, потенційно летальні шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація можуть виникнути у будь-який час у процесі лікування при наявності чи без попередніх симптомів або серйозних шлунково-кишкових захворювань в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації вищий при підвищенні дози НПЗП у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією (див. розділ

«Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам слід починати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів слід розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози аспірину або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики (див. інформацію, наведену нижче, та розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо пацієнтам літнього віку, слід повідомляти про всі незвичні абдомінальні симптоми (особливо шлунково-кишкові кровотечі), головним чином на початкових етапах лікування.

Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, зокрема гепарин, як радикальну терапію або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин, або інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози, застосування мелоксикаму не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які застосовують мелоксикам, слід відмінити лікування.

НПЗП слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Порушення з боку печінки.*

До 15 % пацієнтів, які застосовують НПЗП (включаючи МОВАЛІС), можуть мати підвищення значень одного або більше печінкових тестів. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Помітні підвищення АЛТ або АСТ (приблизно у три та більше разів вище норми) спостерігалися у 1 % пацієнтів під час клінічних випробувань з НПЗП. Додатково повідомлялося про рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них з летальним наслідком.

Пацієнтів із симптомами або підозрою на печінкову дисфункцію або у яких спостерігалися відхилення печінкових тестів, потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності впродовж терапії МОВАЛІСОМ. Якщо клінічні ознаки та симптоми співставляються з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад еозинofilія, висипання та інші), то застосування МОВАЛІСУ слід припинити.

#### *Серцево-судинні порушення.*

За пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або із застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня в анамнезі рекомендується ретельне спостереження, оскільки при терапії НПЗП спостерігалися затримка рідини та набряк.

У пацієнтів із факторами ризику рекомендується клінічне спостереження за артеріальним тиском на початку терапії, особливо на початку курсу лікування мелоксикамом.

Дані досліджень та епідеміологічні дані дають можливість припустити, що застосування деяких НПЗП (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може бути пов'язане з невеликим підвищенням ризику судинних тромботичних явищ (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після ретельного аналізу. Подібний аналіз необхідний до початку довготривалого лікування пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

НПЗП можуть збільшити ризик серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть мати летальний наслідок. Збільшення ризику пов'язано з тривалістю застосування. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань можуть мати підвищений ризик.

#### *Порушення з боку шкіри.*

Повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз при застосуванні мелоксикаму. Пацієнти повинні бути проінформовані про

ознаки та симптоми тяжких уражень і уважно стежити за реакціями шкіри. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування. Якщо у пацієнта присутні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад, шкірний висип, що прогресує часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки), потрібно припинити лікування мелоксикамом. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких препаратів, що можуть спричинити тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. З цим пов'язаний кращий прогноз при тяжких ураженнях шкіри. Якщо у пацієнта виявили синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз при використанні мелоксикаму, застосування препарату не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.

#### *Анафілактичні реакції.*

Як і при застосуванні інших НПЗП, анафілактичні реакції можуть спостерігатися у пацієнтів без відомої реакції на МОВАЛІС. МОВАЛІС не слід застосовувати пацієнтам з аспіриновою тріадою. Даний симптоматичний комплекс зустрічається у пацієнтів з астмою, у яких повідомлялося про риніти з або без назальних поліпів або у яких проявлявся тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм після застосування аспірину або інших НПЗП. Слід вжити заходів невідкладної допомоги при виявленні анафілактичної реакції.

#### *Параметри печінки та функція нирок.*

Як і при лікуванні більшістю НПЗП, описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові або інших параметрів функції печінки, як і підвищення креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини крові, та інші відхилення лабораторних показників. У більшості випадків ці відхилення були незначні і мали тимчасовий характер. При значному або стійкому підтвердженні таких відхилень застосування мелоксикаму слід припинити та провести контрольні тести.

#### *Функціональна ниркова недостатність.*

НПЗП шляхом пригнічення судинорозширювального впливу ниркових простагландинів можуть індукувати функціональну ниркову недостатність внаслідок зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект є дозозалежним. На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельне спостереження діурезу та ниркової функції у пацієнтів із такими факторами ризику:

- літній вік;
- супутнє застосування з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, сартанами, діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- гіповолемія (будь-якого генезу);
- застійна серцева недостатність;
- ниркова недостатність;
- нефротичний синдром;
- люпус нефропатія;
- тяжкий ступінь печінкової дисфункції (сироватковий альбумін  $\square$  25 г/л або  $\geq$  10 за класифікацією Чайлд-П'ю).

У поодиноких випадках НПЗП можуть призводити до інтерстиціальних нефритів, гломерулонефритів, ренальних медулярних некрозів або нефротичних синдромів.

Доза мелоксикаму для пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинна перевищувати 7,5 мг. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати (рівень кліренсу креатиніну більше 25 мл/хв).

#### *Затримка натрію, калію та води.*

НПЗП можуть посилити затримку натрію, калію та води і вплинути на натрійуретичні ефекти діуретиків. Крім того, може спостерігатися зниження антигіпертензивного ефекту гіпотензивних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому як результат у чутливих пацієнтів можуть прискорюватися або загострюватися набряк, серцева недостатність або артеріальна гіпертензія. Тому пацієнтам із такими ризиками рекомендується проведення клінічного моніторингу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

#### *Гіперкаліємія.*

Гіперкаліємії може сприяти цукровий діабет або одночасне застосування лікарських засобів, що підвищують каліємію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках потрібно регулярно проводити контроль рівнів калію.

### *Комбінація з пеметрекседом*

У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю, які отримують пеметрексед, лікування мелоксикамом потрібно призупинити принаймні на 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення, і щонайменше на 2 дні після введення (див розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Інші попередження та заходи безпеки.*

Побічні реакції часто гірше переносять пацієнти літнього віку, слабкі або ослаблені хворі, які потребують ретельного нагляду. Як і при лікуванні іншими НПЗП, потрібно бути обережними щодо хворих літнього віку, в яких більш імовірно зниження функції нирок, печінки та серця. Пацієнти літнього віку мають вищу частоту виникнення побічних реакцій до НПЗП, особливо шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, що можуть бути летальними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Застосування мелоксикаму може негативно впливати на репродуктивну функцію і не рекомендований жінкам, які хочуть завагітніти. Тому для жінок, які планують вагітність або проходять обстеження з приводу безпліддя, слід розглянути можливість припинення прийому мелоксикаму (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

До складу таблеток МОВАЛІС по 7,5 мг та 15 мг входить лактоза, тому цей препарат не рекомендується приймати пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю галактози, з дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози чи галактози.

### *Маскування запалення та гарячки.*

Фармакологічна дія МОВАЛІСУ щодо зменшення гарячки та запалення може ускладнити діагностику при підозрюваному неінфекційному больовому стані.

### *Лікування кортикостероїдами.*

МОВАЛІС не може бути ймовірним замісником кортикостероїдів при лікуванні кортикостероїдної недостатності.

### *Гематологічні ефекти.*

Анемія може спостерігатися у пацієнтів, які отримують НПЗП, включаючи МОВАЛІС. Це може бути пов'язано з затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження або макроскопічною або неповністю описаним впливом на еритропоез. Пацієнтам при довготривалому лікуванні НПЗП, включаючи МОВАЛІС, слід контролювати гемоглобін або гемокрит, якщо наявні симптоми та ознаки анемії.

НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів та можуть подовжити час кровотечі у деяких пацієнтів. На відміну від аспірину, їх вплив на функцію тромбоцитів кількісно менший, короткочасний та оборотний. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які приймають МОВАЛІС та у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, зокрема розлади згортання крові, або пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

### *Застосування пацієнтам з наявною астмою.*

Пацієнти з астмою можуть мати аспірин-чутливу астму. Застосування аспірину у пацієнтів з аспірин-чутливою астмою асоційоване з тяжким бронхоспазмом, який може бути летальним. З огляду на перехресну реакцію, включаючи бронхоспазм, між аспірином та іншими НПЗП МОВАЛІС не слід застосовувати пацієнтам чутливим до аспірину, та слід обережно призначати пацієнтам з наявною астмою.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*

Спеціальних досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами немає. Однак на основі фармакодинамічного профілю та побічних реакцій, що спостерігалися, можна припустити, що мелоксикам схильний не впливати або мати незначний вплив на зазначену діяльність. Проте пацієнтам, у яких спостерігалися розлади функції зору, включаючи нечіткість зору, запаморочення, сонливість, вертиго або інші порушення центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*

Дослідження щодо взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

### *Ризики, пов'язані з гіперкаліємією*

Деякі лікарські засоби або терапевтичні групи можуть сприяти гіперкаліємії: калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати, (низькомолекулярні або нефракціоновані) гепарини, циклоспорин, такролімус і триметоприм.

Початок гіперкаліємії може залежати від того, чи є пов'язані з нею чинники. Ризик появи гіперкаліємії зростає у разі, якщо вищезгадані лікарські засоби застосовуються супутньо з мелоксикамом.

*Фармакодинамічні взаємодії.*

*Інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП (див. розділ «Особливості застосування»), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозах  $\geq 500$  мг за один прийом або  $\geq 3$  г загальної добової дози.

*Кортикостероїди (наприклад глюкокортикоїди).* Одночасне застосування з кортикостероїдами потребує обережності через підвищений ризик кровотечі або появи виразок у шлунково-кишковому тракті.

*Антикоагулянти або гепарин.* Значно підвищується ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки. НПЗП можуть посилювати ефекти антикоагулянтів, таких як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування НПЗП та антикоагулянтів або гепарину в гериатричній практиці або в терапевтичних дозах (див. розділ «Особливості застосування»).

В інших випадках (наприклад, при профілактичних дозах) застосування гепарину потрібна обережність через підвищений ризик кровотеч. Необхідний ретельний контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення), якщо доведена неможливість уникнення даної комбінації.

*Тромболітичні та антиагрегаційні лікарські засоби:* підвищений ризик кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів та пошкодження гастродуоденальної слизової оболонки.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС).* Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

*Діуретики, інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензину II.* НПЗП можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад пацієнти з дегідратацією або пацієнти літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ або антагоністів ангіотензину II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно отримувати адекватну кількість рідини, а також слід контролювати ниркову функцію після початку сумісної терапії та періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад бета-адреноблокатори).* Як і для нижчезазначених лікарських засобів, можливе зниження антигіпертензивного ефекту бета-блокаторів (внаслідок пригнічення простагландинів із судинорозширювальним ефектом).

*Інгібітори кальциневрину (наприклад циклоспорин, такролімус).* Нефротоксичність інгібіторів кальциневрину може посилюватися НПЗП внаслідок медіації ефектів ниркових простагландинів. Під час лікування слід контролювати ниркову функцію. Рекомендований ретельний контроль функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку.

*Деферасірокс.*

Супутнє застосування мелоксикаму і деферасіроксу може підвищити ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Слід виявляти обережність при комбінуванні цих лікарських засобів.

*Фармакокінетична взаємодія: вплив мелоксикаму на фармакокінетику інших лікарських засобів.*

*Літій.* Є дані щодо НПЗП, які підвищують рівень концентрації літію у плазмі крові (внаслідок зниження ниркової екскреції літію), які можуть досягнути токсичних величин. Одночасне застосування літію та НПЗП не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо комбінована терапія необхідна, слід ретельно контролювати вміст літію у плазмі крові на початку лікування, при підборі дози та при припиненні лікування мелоксикамом.

*Метотрексат.* НПЗП можуть зменшувати тубулярну секрецію метотрексату, тим самим підвищуючи концентрацію його у плазмі крові. З цієї причини не рекомендується супутньо застосовувати НПЗП пацієнтам, які приймають високу дозу метотрексату (понад 15 мг/тиждень) (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик взаємодії НПЗП і метотрексату слід враховувати також пацієнтам з низькою дозою метотрексату, зокрема пацієнтам з порушеною функцією нирок. У разі, коли потрібне комбіноване лікування, необхідно контролювати показники аналізу крові та функції нирок. Слід

дотримуватися обережності, коли прийом НПЗП і метотрексату триває 3 дні поспіль, оскільки плазмований рівень метотрексату може підвищитись та посилити токсичність. Хоча фармакокінетика метотрексату (15 мг/тиждень) не зазнала впливу супутнього лікування мелоксикамом, слід вважати, що гематологічна токсичність метотрексату може зростати при лікуванні НПЗП (див. інформацію, наведену вище) (див. розділ «Побічні реакції»).

*Пеметрексед.* При супутньому застосуванні мелоксикаму з пеметрекседом у пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від 45 до 79 мл/хв), прийом мелоксикаму слід призупинити на 5 днів до введення пеметрекседу, в день введення, і на 2 дні після введення. Якщо комбінація мелоксикаму з пеметрекседом необхідна, пацієнти повинні ретельно контролюватися, особливо щодо появи мієлосупресії та шлунково-кишкового побічних реакцій. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 45 мл/хв) супутнє застосування мелоксикаму з пеметрекседом не рекомендується.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл/хв), дози 15 мг мелоксикаму можуть знизити елімінацію пеметрекседу, а, отже, збільшити частоту виникнення побічних реакцій пов'язаних з пеметрекседом. Таким чином, слід виявляти обережність при призначенні 15 мг мелоксикаму одночасно з пеметрекседом для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $\geq 80$  мл / хв).

*Фармакокінетична взаємодія: вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику мелоксикаму.*

*Холестирамін.* Холестирамін прискорює виведення мелоксикаму внаслідок порушення внутрішньопечінкової циркуляції, тому кліренс мелоксикаму підвищується на 50 % і період напіввиведення знижується до  $13 \pm 3$  годин. Ця взаємодія є клінічно значущою.

Не виявлено клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії при одночасному прийомі з антацидами, циметидином та дигоксином.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

МОВАЛІС – це нестероїдний протизапальний лікарський засіб (НПЗП) класу єнолієвої кислоти, що має протизапальний, анальгетичний та антипиретичний ефекти.

Мелоксикам виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення. Як і для інших НПЗП, його точний механізм дії залишається невідомим. Однак є загальний механізм розвитку для всіх НПЗП (включаючи мелоксикам): пригнічення біосинтезу простагландинів, які є медіаторами запалення.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Мелоксикам добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту при пероральному застосуванні, абсолютна біодоступність препарату становить 90 % (капсули). Таблетки, суспензія для перорального застосування та капсули показали біоеквівалентність. Після разового застосування мелоксикаму максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 5-6 годин для твердих пероральних форм (капсули і таблетки).

При багаторазовому дозуванні стабільні концентрації досягаються на 3-5 добу. Дозування 1 раз на добу призводить до середньої концентрації в плазмі крові з відносно малими коливаннями піків: у межах 0,4-1,0 мкг/мл для 7,5 мг та 0,8-2,0 мкг/мл для 15 мг відповідно ( $C_{\min}$  і  $C_{\max}$  у стабільному стані відповідно). Середні концентрації мелоксикаму в плазмі крові в стабільному стані досягаються протягом 5-6 годин для таблеток, капсул та суспензії для перорального застосування відповідно.

Одночасне вживання їжі або застосування неорганічних антацидів не впливає на абсорбцію препарату.

*Розподіл.* Мелоксикам дуже сильно зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном (99 %).

Мелоксикам проникає в синовіальну рідину, концентрація в якій у половину менша, ніж у плазмі крові.

Об'єм розподілу низький, у середньому 11 л після внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування, і показує індивідуальні відхилення в межах 7-20 %. Об'єм розподілу після застосування багаторазових пероральних доз мелоксикаму (від 7,5 до 15 мг) становить 16 л з коефіцієнтом відхилення в межах від 11 до 32 %.

*Біотрансформація.* Мелоксикам підлягає екстенсивній біотрансформації у печінці.

В сечі було ідентифіковано чотири різних метаболіти мелоксикаму, що є фармакодинамічно неактивними.

Основний метаболіт 5'-карбоксимелоксикам (60 % дози) формується шляхом окислення проміжного метаболіту 5'-гідроксиметилмелоксикаму, що також виділяється меншою мірою (9 % дози). Дослідження *in vitro* припускають, що CYP 2C9 відіграє важливу роль у процесі метаболізму, тоді як CYP 3A4 ізоензимами сприяють меншою мірою. Активність пероксидази у пацієнтів, можливо, відповідальна за два

інших метаболіти, які становлять 16 % та 4 % призначеної дози відповідно.

**Елімінація.** Виведення мелоксикаму відбувається в основному у формі метаболітів у рівних частинах з сечею та калом. Менше 5 % добової дози виділяється у незміненому стані з калом, незначна кількість виділяється з сечею. Період напіввиведення змінюється від 13 до 25 годин після перорального, внутрішньом'язового та внутрішньовенного застосування. Плазмовий кліренс становить близько 7-12 мл/хв після разової пероральної дози, внутрішньовенного або ректального застосування.

**Лінійність дози.** Мелоксикам виявляє лінійну фармакокінетику в межах терапевтичної дози від 7,5 мг до 15 мг після перорального та внутрішньом'язового застосування.

**Особливі групи хворих.**

**Пацієнти з печінковою/нирковою недостатністю.** Печінкова та ниркова недостатність від легкого до помірного ступеня суттєво не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. Пацієнти з помірним ступенем ниркової недостатності мали значно вищий загальний кліренс. Знижене зв'язування з білками плазми крові спостерігалось у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. При термінальній нирковій недостатності збільшення об'єму розподілу може призвести до збільшення концентрації вільного мелоксикаму. Не слід перевищувати добову дозу 7,5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Пацієнти літнього віку.** У пацієнтів літнього віку чоловічої статі середні фармакокінетичні параметри подібні до таких у молодих добровольців чоловічої статі. У пацієнтів літнього віку жіночої статі значення АUC вищі і період напіввиведення довший порівняно з такими у молодих добровольців обох статей. Середній кліренс плазми у рівноважному стані у пацієнтів літнього віку був трохи нижчий, ніж у молодих добровольців.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі таблетки від пастельно-жовтого до лимонно-жовтого кольору. З одного боку опуклі, зі скошеними краями та маркуванням символу компанії. З іншого боку з лінією розлому навпіл та кодом. Поверхня таблетки може бути злегка шершавою.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

Для дозування 7,5 мг: по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці;

для дозування 15 мг: по 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ/ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

### **Місцезнаходження.**

Бінгер Штрассе 173, D-55216 Інгельхайм, Німеччина/

Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim, Germany.

або

### **Виробник.**

Берінгер Інгельхайм Еллас А.Е./ Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

### **Місцезнаходження.**

5-й км Пайанія-Маркопоуло, 19400 Коропі Атика, Греція/

5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19400, Greece.