

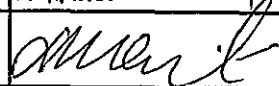
MOVALIS® Boehringer Ingelheim GmbH

№/Дата на КЛП

0499-501 | 29.07.07

3/24.07.07

Подпис:



## 1. Име на лекарствения продукт

MOVALIS® таблетки  
 MOVALIS® супозитории  
 МОВАЛИС

## 2. Количествен и качествен състав

1 таблетка съдържа 7,5 mg или 15 mg:

1 супозитория съдържа 15 mg:

4-хидрокси-2-метил N-/5 метил-2-тиазолил/-2H-1,2-бензотиазин-  
 3-карбоксамид-1,1-диоксид  
 = meloxicam /мелоксикам/

## 3. Лекарствена форма

- Таблетки за перорално приложение.
- Супозитории за ректално приложение.

## 4. Клинични данни

## 4.1. Показания

Симптоматично лечение на:

- симптоматично лечение на протичащ с болки остеоартрит (артроза, дегенеративно ставно заболяване);
- симптоматично лечение на ревматоиден артрит;
- симптоматично лечение на анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Остеоартрит: 7,5 mg/ден. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 15 mg/ден

Ревматоиден артрит: 15 mg/ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg/ден.

Анкилозиращ спондилит: 15 mg/ден. В зависимост от терапевтичния отговор дозата може да бъде намалена до 7,5 mg/ден.

При пациенти с повишен риск от нежелани лекарствени реакции:

лечението да се започне с доза от 7,5 mg/ден.

При пациенти на диализа с тежка бъбречна недостатъчност:

дозата не трябва да надвишава 7,5 mg/ден



*Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4).*

#### Юноши:

Максималната доза Movalis, която се препоръчва е 0,25 mg/kg.

Тъй като дозировката при деца все още не е уточнена, употребата трябва да се ограничи при юноши и възрастни.

Максималната дневна доза Movalis, която се препоръчва е 15 mg

Таблетките трябва да се приемат с вода или друга течност заедно с храна.

**Ректално приложение:** 7,5 mg, приложени ректално, веднъж дневно. При тежки случаи - 1 супозитория от 15 mg веднъж дневно.

**Комбинирано приложение:** Общата дневна доза Movalis, приложена под форма на таблетки и супозитории не трябва да надвишава 15 mg.

#### 4.3. Противопоказания

При свръхчувствителност към meloxicam или някое от помощните вещества в препарата. Съществува потенциална възможност за кръстосана чувствителност към ацетилсалицилова киселина и други нестероидни противовъзпалителни средства /НСПВС/.

Movalis не трябва да бъде прилаган при пациенти с изявени симптоми на астма, назални полипи, ангиоедем или уртикария, след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС. Не трябва да се прилага и при:

- Активна или скорошна гастроинтестинална язва/перфорация;
- Активно възпалително заболяване на червата (болест на Крон или улцерозен колит)
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност без диализа;
- Съществуващо гастроинтестинално кървене, скорошно мозъчно-съдово кървене или други нарушения свързани с кървене;
- **Тежка сърдечна недостатъчност;**
- Деца под 12 годишна възраст;
- Бременност или кърмене.

Movalis е противопоказан за лечение на периперативна болка при сърдечна хирургия - аортокоронарен байпас (CABG).

#### Таблетки:

В случаи на редки вродени заболявания, които могат да доведат до несъвместимост с някои от помощните вещества



предупреждения и специални предпазни мерки за употреба), употребата на лекарствения продукт е противопоказана.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

*Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).*

Както и при другите НСПВС, необходимо е внимателно лечение на пациенти с предишни заболявания на горния гастроинтестинален тракт и при пациенти, третирани с антикоагуланти. Пациенти с гастроинтестинални оплаквания трябва да бъдат наблюдавани. Movalis трябва да бъде спряно при кървяща пептична язва или гастроинтестинално кървотечение.

Както и при другите НСПВС, гастроинтестинално кървотечение, язва или перфорация, които е възможно да са фатални, могат да се проявят във всеки момент от лечението, с или без предупредителни симптоми или предшестващо сериозно гастроинтестинално нарушение. Последиците от подобни прояви, обикновено са по-сериозни при по-възрастни пациенти.

**Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:**

*Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.*

*Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при teloxicam.*

*Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с teloxicam само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).*

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се съобщават много рядко при употреба на НСПВС. Оказва се, че пациентите са изложени на най-висок риск от поява на тези реакции в началото на курса на лечение, като възникването на реакциите в болшинството от случаите е в



първия месец от лечението. Трябва да се прекрати употребата на Movalis при първа проява на кожен обрив, мукозна лезия или някакъв друг признак на свръхчувствителност.

НСПВС инхибират синтеза на бъбречните простагландини, които играят спомагателна роля при бъбречна перфузия. При пациенти, при които бъбречния кръвоток и обем кръв са намалени, приложението на НСПВС може да ускори съществуваща бъбречна декомпенсация. Най-често това се наблюдава при повторно третиране след като е било прекъснато лечението с НСПВС.

С най-висок риск от такава реакция са пациенти в напреднала възраст, дехидратирани пациенти, такива със застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, нефрозен синдром, съществуващи бъбречни заболявания, болни, които получават съпътстващо лечение с диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, или болни след големи хирургически интервенции, довеждащи до хиповолемия. При такива пациенти в началото на терапията трябва да бъдат внимателно мониториран обемът на диурезата и бъбречната функция.

В редки случаи НСПВС могат да причинят интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна /папиларна/ некроза или нефротичен синдром

Дозата Movalis при пациенти с напреднал/краен стадий на бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, не трябва да надвишава 7,5 mg. При пациенти с леко до средно тежко бъбречно нарушение не се налага намаляване на дозата (например пациенти с креатининов клирънс по-висок от 25 ml/min).

Както при повечето други НСПВС, рядко са били наблюдавани повишени нива на серумните трансаминази или на други параметри на чернодробната функция. В повечето случаи това са били незначителни и преходни повишения над нормалните стойности. Ако промените са значителни или постоянни, лечението с Movalis трябва да бъде прекъснато и да бъдат проведени съответните изследвания

При пациенти с клинически стабилна чернодробна цироза не се налага намаляване на дозата.

При слаби или немощни пациенти нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат по-чести и такива болни трябва да бъдат близко наблюдавани. Както и при другите НСПВС, препаратът трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, за които съществува по-голяма вероятност да страдат от нарушения в бъбречната, чернодробна или сърдечна функция.

При приложение на НСПВС е възможна индукция на натрий, калий и задръжка на вода, както и интерференция с натриуретичния ефект на диуретиците. При податливи пациенти вероятния резултат е задълбочаване или обостряне на сърдечна недостатъчност или хипертония. За рискови пациенти се препоръчва клинично мониториране.

Meloxicam, както при другите НСПВС, може да маскира симптомите на вече съществуващо инфекциозно заболяване.

Употребата на meloxicam, както и на което и да е лекарство, за което е известно че инхибира циклооксигеназата/простагландиновия синтез, може да наруши



фертилитета и не се препоръчва при жени, които правят опити да заченат. По тази причина, при жените, които имат затруднения да забременеят или провеждат изследвания за стерилитет трябва да се прекрати употребата на meloxicam

За лекарствени взаимодействия, които изискват особено внимание, виж раздел "Лекарствени и други взаимодействия".

Movalis супозитории не трябва да се прилагат при пациенти с възпалителни лезии на ректума или ануса, както и при пациенти с оплаквания от скорошно ректално или анално кървене.

Таблетки:

Movalis таблетки 7,5 mg съдържа 47 mg лактоза в максималната препоръчвана дневна доза. Пациентите с вродена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт

Movalis таблетки 15 mg съдържа 20 mg лактоза в максималната препоръчвана дневна доза. Пациентите с вродена непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- Други простагландин синтетазни инхибитори (PSI), включващи глюкокортикоиди и салицилати (ацетилсалицилова киселина): едновременното прилагане на PSI, чрез синергичен ефект, може да увеличи риска от гастроинтестинални язви и кървене и не се препоръчва. Не се препоръчва приемането на meloxicam с други НСПВС.  
При едновременното прилагане с аспирин (1000 mg-трикратна дневна доза) при здрави доброволци се наблюдава тенденция за покачване на AUC (10 %) и C<sub>max</sub> (24 %) на meloxicam. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.
- При едновременно приемане с перорални антикоагуланти, антитромбоцитни лекарства, системно прилаган хепарин, тромболитици и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): съществува повишен риск от кръвотечения, поради потискане на функциите на тромбоцитите. Ако не може да бъде избегнато едновременното предписване на такива лекарствени продукти, необходимо е внимателно мониториране на ефектите на антикоагулантите
- Литий: съобщено е, че НСПВС повишават литиевите плазмени нива (поради намалената бъбречна екскрецията на литий), които могат да достигнат токсични стойности. Не се препоръчва едновременната употреба на литий с НСПВС. Ако такава комбинация е наложителна, трябва внимателно да бъдат мониторирани литиевите плазмени концентрации при започване на лечението с meloxicam, при определяне на дозировката му и при преустановяване на лечението с лекарствения продукт.



- Метотрексат: НСПВС могат да намалят тубулната секреция на метотрексат и по този начин да повишат плазмената му концентрация. Поради тази причина при пациенти на високи дози метотрексат (над 15 mg седмично) не се препоръчва едновременното прилагане с НСПВС. Трябва да се има предвид риска от взаимодействие между НСПВС и метотрексат и при пациенти на ниски дози метотрексат, особено при тези с нарушена бъбречна функция. В случай, че е необходимо комбинирано лечение, трябва да се проследяват броя на кръвните клетки и бъбречната функция. Особено внимание се изисква, в случай че НСПВС и метотрексат са приети в рамките на 3 дни като в този случай плазмените нива на метотрексат могат да се повишат и да причинят по-висока токсичност. Въпреки че фармакокинетиката на метотрексат (15 mg седмично) не се повлиява значимо от едновременното лечение с meloxicam, трябва да се има предвид, че хематологичната токсичност на метотрексат може да се засили от лечението с НСПВС.
- Контрацепция: Съобщено е, че НСПВС понижават ефекта на интраутеринните средства, но е необходимо понататъшно потвърждаване.
- Диуретици: При пациенти, които са дехидратирани лечението с НСПВС е свързано с потенциална възможност от възникване на остра бъбречна недостатъчност. Пациенти, приемащи Movalis и диуретици трябва да бъдат адекватно хидратирани и преди започване на лечението да бъде мониторирана тяхната бъбречна функция.
- Антихипертензивни средства (например бета-блокери, АСЕ-инхибитори, вазодилататори, диуретици): При лечение с НСПВС е съобщен понижен ефект на антихипертензивните лекарствени средства поради инхибиране на простагландините, причиняващи вазодилатация.
- НСПВС и ангиотензин-II рецепторните антагонисти, както и АСЕ инхибиторите проявяват синергичен ефект върху намаляването на гломерулната филтрация. При пациенти с предхождащо бъбречно нарушение това може да доведе до тежка бъбречна недостатъчност.
- Холестираминът свързва meloxicam в гастроинтестиналния тракт и довежда до по-бързо елиминиране на meloxicam
- Нефротоксичността на циклоспорин може да бъде засилена от НСПВС вследствие на ефектите на медиране на бъбречните простагландини. По време на комбинирано лечение трябва да бъде изследвана бъбречната функция.

Meloxicam се елиминира почти изцяло посредством чернодробен метаболизъм, като приблизително две трети се медира от цитохром (СYP) P450 ензими (СYP 2C9 основен път и СYP 3A4, второстепенен). Останалата една трета следва други начини на елиминиране, като пероксидазно окисление. При едновременно приложение на meloxicam и средства, за които е известно, че инхибират или се метаболизират от СYP 2C9 и/или СYP 3A4, трябва да се вземе в предвид вероятността за фармакокинетично взаимодействие.



При едновременно приложение с антиациди, циметидин, дигоксин и фуросемид не са били установени съответни фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с перорални антидиабетични средства не могат да бъдат изключени.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Инхибицията на простагландиновия синтез може нежелано да повлияе бременността и/или ембриофеталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и от сърдечни малформации и гастрохиза след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че риска се повишава с дозата и продължителността на лечението. Прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез при животни води до повишаване на пре- и постнатационните загуби и ембриофетална смъртност. В допълнение се съобщава повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които са приложени инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да причинят на фетуса:

- кардио-пулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертензия);
- бъбречна дисфункция, която може да прерастне в бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза.

на майката и плода в края на бременността:

- възможно удължаване на времето на кърмене, антиагрегационен ефект, който може да се появи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което да доведе до забавяне или удължаване на раждането.

Известно е, че НСПВС преминават в кърмата, въпреки че няма такъв опит с Movalis. По тази причина употребата му трябва да се избягва при кърмачки.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени специфични проучвания, отчитащи влиянието на лекарствения продукт върху способността за шофиране или работа с машини. Пациенти, при които се проявява замаяност, зрителни нарушения, включително замъглено зрение, или други оплаквания от страна на ЦНС, трябва да се въздържат от подобни дейности.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

*Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително*



*приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.4.).*

*Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.*

Съобщени са нежелани лекарствени реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Movalis. Посочената по-долу в текста честота е въз основа на проведените клиничните изпитвания, без да е отчитана някаква причинна връзка. Информацията се базира на клинични изпитвания, включващи 3750 пациенти, които са били третирани с дневна перорална доза от 7,5 или 15 mg Movalis таблетки за по-голям период - до 18 месеца (средна продължителност на лечението 127 дни).

С референтен номер са посочени нежелани лекарствени реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Movalis. Тези данни са резултат от съобщения, получени във връзка с приложението на пероралните форми на продукта. Много трудно е да се определи количествено честота на тези редки явления. Допуска се, че честотата е под 0,1 %.

Гастроинтестинални:

По-често от 1%: диспепсия, гадене, повръщане, абдоминална болка, констипация, метеоризъм, диария.

Между 0,1 и 1%: преходни нарушения в параметрите на чернодробната функция (напр. повишени трансаминази или билирубин), уригване, езофагит, гастродуоденална язва, скрити или макроскопски установими гастроинтестинални кръвотечения.

По-малко от 0,1 %: гастроинтестинална перфорация, колит, хепатит, гастрит.

Гастроинтестиналното кръвотечение, язва или перфорация е възможно да бъдат фатални.

Хематологични:

По-често от 1 %: анемия.

Между 0,1 и 1 %: промени в броя на кръвните клетки, включително в диференциалното броене на белите кръвни клетки, левкопения и тромбоцитопения. Едновременното приложение на потенциално миелотоксични лекарства, особено метотрексат може да се окаже предразполагащ фактор за възникване на цитопения.

Дерматологични:

По-често от 1 %: пруритус, кожни обриви.

Между 0,1 и 1 %: стоматит, уртикария.





По-малко от 0,1 %: фоточувствителност. В много редки случаи е възможно развитието на булозни реакции, мултиформна еритема, синдром на Steven Johnson, токсична епидермална некролиза.

Респираторни:

По-често от 0,1 %: поява на астма при индивиди, алергични към аспирин или други НСПВС.

ЦНС:

По-често от 1 %: замаяност, главоболие.

Между 0,1 и 1 %: световъртеж, бучене в ушите, сънливост.

По-малко от 0,1 %: чувство на обърканост и дезориентация, изменение на настроението.

Кардиоваскуларни.

По-често от 1 %: едем.

Между 0,1 и 1 %: повишено кръвно налягане, сърцебиене, зачервяване.

Пикочополови:

Между 0,1 и 1 %: ненормални параметри на бъбречната функция (повишен серумния креатинин и/или серумната урея).

По-малко от 0,1 %: остра бъбречна недостатъчност.

Употребата на НСПВС може да бъде свързана със смущения при уриниране, включително остра задръжка на урина.

Зрителни нарушения:

По-малко от 0,1 %: конюнктивит, нарушения в зрението, включително замъглено зрение

Реакции на свръхчувствителност:

По-малко от 0,1 %: ангиоедем и реакции на свръхчувствителност от бърз тип, включително анафилактични/анафилактични реакции.

## 4.9. Предозиране

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени стандартните методи - стомашна промивка и някои общо подкрепящи мерки, тъй като не е известен антидот. В клинични изследвания е било установено, че холестираминът ускорява елиминирането на meloxicam.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Movalis е нестероидно противовъзпалително средство /НСПВС/ от класа на еноловата киселина, което при опити с животни



противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. При всички стандартни модели на възпаление meloxicam е показал силна противовъзпалителна активност. Възможно е механизмът на споменатите по-горе ефекти да се дължи на способността на meloxicam да инхибира биосинтезата на простагландините - известни медиатори на възпалението.

При плъхове с артрит сравнението на улцерогенната доза и противовъзпалителната ефективна доза е потвърдило висока терапевтична граница над тази при стандартните НСПВС. In vivo meloxicam инхибира биосинтезата на простагландини много по-силно на мястото на възпалението, отколкото в стомашната мукоза или бъбреците.

Тези разлики се смята, че са свързани със селективната инхибиция на COX-2 в сравнение с COX-1. Досегашният опитът е показал, че COX-2 инхибицията довежда до терапевтичния ефект на НСПВС, докато инхибицията на COX-1 е отговорна за стомашните и бъбречни нежелани лекарствени реакции.

Селективната инхибиция на meloxicam е била потвърдена както in vitro, така и ex vivo върху различни системи за изпитване. При цялостен кръвен анализ при човек, meloxicam е показал, че инхибира in vitro COX – 2 селективността. Meloxicam (7,5 и 15 mg) е показал по-висока степен на инхибиране на COX-2 селективност ex vivo, демонстрирана като по-висока степен на инхибиране на липополизахарид-стимулирана PEG<sub>2</sub> продукция (COX – 2), сравнено с тромбоксановата продукция в съсирваща се кръв (COX – 1). Тези ефекти са били зависими от дозата. Meloxicam е показал липса на ефект, както върху агрегацията на тромбоцитите, така и върху времето на кървене. За разлика от meloxicam, indometacin, diclofenac, ibuprofen и naproxen, значително инхибират агрегацията на тромбоцитите и удължават времето на кървене.

Клиничните изпитвания са показали, че с доза 7,5 и 15 mg meloxicam са по-редки случаи на гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции, в сравнение със стандартната доза на други НСПВС, като преобладаващо по-ниска е честотата на нежелани реакции като диспепсия, повръщане, гадене и абдоминална болка. Честотата на гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции, като перфорации, язви или кръвотечения, съобщени за meloxicam, са ниски и дозозависими.

Не са проведени единични проучвания за съответното отчитане на статистическите разлики в честотата на клинично значимите нежелани реакции на горния гастроинтестинален тракт, като перфорации, обструкции и кървене, между meloxicam и други НСПВС. Проведен беше сборен анализ, включващ пациенти третирани с meloxicam в 35 клинични проучвания. Индикациите бяха остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. Продължителността на приложение на meloxicam варираше от 3 седмици до една година (повечето пациенти бяха включени в едномесечни проучвания). Почти всички пациенти участваха в проучвания, които допускаха включване на пациенти с предишна история на интестинална перфорация, язва или кървене. Честотата на клинично значимите гастр-интестинални перфорации, обструкции



или кръвене (ПОК), беше преценена ретроспективно, следвайки независим, слеп преглед на случаите. Резултатите са показани в следната таблица.

Кумулативен риск от ПОК за meloxicam 7.5 mg и 15 mg, сравнен с diclofenac и piroxicam - клинични проучвания на ВІ. (оценен по Kaplan-Meier)					
ЛЕЧЕНИЕ Дневна доза	Период (дни)	Пациенти в средата на курса на лечение	ПОК през периода на лечение	Риск (%)	95 % интервал на сигурност
Meloxicam 7.5 mg	1 - < 30	9636	2	0.02	0.00-0.05
	30 - < 91	551	1	0.05	0.00-0.13
Meloxicam 15 mg	1 - < 30	2785	3	0.12	0.00-0.25
	30 - < 91	1683	5	0.40	0.12-0.69
	91 - < 182	1090	1	0.50	0.16-0.83
	182 - < 365	642	0	0.50	
Diclofenac 100 mg	1 - < 30	5110	7	0.14	0.04-0.24
	30 - < 91	493	2	0.55	0.00-1.13
Piroxicam 20 mg	1 - < 30	5071	10	0.20	0.07-0.32
	30 - < 91	532	6	1.11	0.35-1.86

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Твърди перорални форми и перорална суспензия

Meloxicam се абсорбира добре от гастроинтестиналния тракт, което рефлектира като висока абсолютна бионаличност от 89% след перорално приложение. Таблетките, пероралната суспензия и капсулите са биоеквивалентни.

След прилагане на единична доза meloxicam, средните плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 часа за суспензията и 5-6 часа за твърдите перорални форми (таблетки и капсули).

При прилагане на многократни дози, steady-state е постигнат за 3 до 5 дни.

Дозирането веднъж дневно довежда до плазмени концентрации на лекарството с относително по-слабо отклонение на върховите концентрации в порядъка от 0,4-1,0 mcg/ml за дози 7,5 mg и 0,8-2,0 mcg/ml за дози 15 mg, респективно (респективно C<sub>min</sub> и C<sub>max</sub> при steady state).

Максималните плазмени концентрации при steady state се достигат в рамките на 5 до 6 часа за таблетките, капсулите и пероралната суспензия, респективно.

Продължителното лечение за периоди от повече от 1 година показва подобни концентрации на лекарството като тези, наблюдавани при първия постигнат steady-state.

Непрекъснатото лечение за по-продължителни периоди (например шест месеца) не показва никакви промени във фармакокинетиката в сравнение с фармакокинетиката при steady state след две седмици на перорално лечение.



15 mg meloxicam/ден Всякакви различия след лечение по-дълго от шест месеца са малко вероятни.

Степента на абсорбиране на meloxicam не се променя при едновременно приемане на храна.

### **Супозитории**

Супозиториите са биоеквивалентни на капсулите.

Максималните плазмени концентрации при steady state след прилагане на супозитории се достигат в рамките на 5 до 6 часа от прилагането на дозата.

Отклоненията на пиковите концентрации са подобни на тези, наблюдавани при пероралните форми.

### **Разпределение**

Meloxicam се свързва в много висока степен с плазмените протеини, основно с albumin (99%).

Meloxicam пенетрира добре в синовиалната течност, за да даде концентрации приблизително половината от тези в плазмата.

Обемът на разпределение е малък, средно 11 l. Индивидуалните вариации са в порядъка 30-40 %.

### **Биотрансформация**

Meloxicam претърпява екстензивна чернодробна биотрансформация.

В урината се откриват четири различни метаболита на meloxicam, всички от които са фармакодинамично неактивни

Основният метаболит, 5'-карбоксимeloxicam (60 % от дозата), се образува посредством окисление на междинния метаболит 5'-хидроксиметилmeloxicam, който също се екскретира, но в по-ниска степен (9 % от дозата). Проведените in vitro проучвания предполагат, че CYP 2C9 играе важна роля в този метаболитен път, с минимален принос от CYP 3A4 изоензим. Вероятно от пероксидазната активност на пациента зависят другите два метаболита, които представляват съответно 16 % и 4 % от приложената доза.

### **Елиминиране**

Meloxicam се екскретира основно под формата на метаболити, които се откриват в еднаква степен в урината и фекалиите. По-малко от 5 % от дневната доза се екскретира непроменена във фекалиите и само следи от непроменено количество се екскретират в урината. Средният елиминационен полуживот е около 20 часа

Тоталният плазменият клирънс е средно 8 ml/min.

### **Линейност/ Нелинейност**

Meloxicam показва линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов диапазон от 7,5 mg до 15 mg след перорално или интрамускулно приложение.

### **Специфични групи пациенти**

Чернодробна/Бъбречна недостатъчност



Фармакокинетиката на meloxicam не се повлиява съществено нито от чернодробна, нито от лека до средно тежка бъбречна недостатъчност. При терминална бъбречна недостатъчност, повишаването на обема на разпределение може да доведе до по-висока концентрация на свободен meloxicam и по тази причина не трябва да се надвишава дневна доза от 7,5 mg.

#### Пациенти в напреднала възраст

Средният плазмен клирънс при steady state при пациенти в напреднала възраст е малко по-нисък от този, който се съобщава при по-младите пациенти.

В едно проучване с 36 деца са направени кинетични измервания на 18 от тях при дози от 0,25 mg/kg телесно тегло. Максималната плазмена концентрация  $C_{max}$  (-34%), както и  $AUC_{0-\infty}$  (-28%) имат тенденция да бъдат по-ниски в по-младата група (на възраст от 2 до 6 години,  $n = 7$ ), в сравнение с по-възрастната група (7 до 14 години,  $n = 11$ ), докато нормализирания телесен клирънс е по-висок в по-младата група. Сравнение със съществуващи данни за възрастни пациенти показва, че плазмените концентрации са най-малкото сходни за по-големи деца и възрастни. Плазмения елиминационен полуживот (13 часа) е сходен и при двете групи и има тенденция да бъде по-къс, отколкото при възрастни (15-20 часа).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Екстензивната токсикологична програма потвърждава, че meloxicam има приемлив профил на безопасност.

Стойностите на пероралната  $LD_{50}$  варират от около 98 mg/kg при женски плъхове са  $> 800$  mg/kg при морски свинчета. Интравенозните стойности варират от около 52 mg/kg при плъхове и до 100-200 mg/kg при морски свинчета. Основните симптоми на токсичност включват понижена моторна активност, анемия и цианоза. Повечето смъртни случаи са възникнали в резултат на стомашни язви и последващи перфоративни перитонити.

Изпитвания за токсичността при повтарящи се дози при плъхове и морски свинчета са показали характерни промени, съобщени и при другите НСПВС, напр. гастроинтестинална язва и ерозии, а при продължителни изпитвания бъбречна папиларна некроза. Гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при перорални дози от 1 и над 1 mg/kg при плъхове и 3 и над 3 mg/kg при морски свинчета. След интравенозно приложение на дози от 0,4 mg/kg при плъхове и на 9 mg/kg при морски свинчета възникват гастроинтестинални лезии. Бъбречната папиларна некроза се наблюдава само при плъхове след прием на meloxicam през целия живот на дози от 0,6 mg/kg или по-високи.

Изпитвания за токсичността върху възпроизводството на плъхове и зайци не показват тератогенност до перорални дози от 4 mg/kg при плъхове и 8 mg/kg при зайци. Репродуктивни проучвания с перорални дози при плъхове показват



намаляване на броя на овулациите и инхибирането на нидацията и ембриотоксични ефекти (повишена резорбция) при токсични за майката дозови нива от 1 mg/kg или по-високи. Изследваните дозови нива надвишават клиничната доза (7,5-15 mg) с коефициент от 10 до 5 пъти, изчислен за mg/kg от базовата доза (при човек с телесно тегло 75 kg). Фетотоксичният ефект в края на бременността, изразен при всички инхибитори на простагландиновия синтез е описан.

Meloxicam не е показал мутагенност при Ames test, гостоприемник-медирано изпитване и изследване за генни мутации при бозайници. Meloxicam не е показал кластогенна активност по отношение на изследване на хромозомни аберации в човешки лимфоцити и при микроядрен тест на костен мозък при мишки.

Изпитванията за карциногенност при плъхове и мишки не са показали туморогенен или карциногенен потенциал до нива на дозата от 0,8 mg/kg при плъхове и 8 mg/kg при мишки. При изследвания през целия живот на плъхове и мишки meloxicam не е увредил артикуларния хрущял. Потвърдено е, че е хондронейтрален при тези видове.

Meloxicam не индуцира имуногенни реакции при опити с мишки и морски свинчета. В редица тестове meloxicam е показал по-малка фототоксичност в сравнение със старите НСПВС, но е с подобна фототоксичност като пироксикам и теноксикам.

В изпитвания за локален толеранс при всички начини на приложение: интравенозно, интрамускулно, ректално, дермално и окуларно, поносимостта към meloxicam е била добра.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Помощни вещества**

#### Таблетки 7,5 mg

Sodium citrate, Lactose, Microcrysdtalline cellulose, Polyvidone K 25, Aerosil 200, Polvidone CL, Magnesium stearate.

#### Таблетки 15 mg

Sodium citrate, Lactose, Microcrysdtalline cellulose, Polyvidone K 25, Aerosil 200, Polvidone CL, Magnesium stearate.

#### Супозитории 15 mg

Suppocire, Macrogol glyceryl hyrdoxystearate.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**



Срокът на годност на Movalis таблетки 7,5 mg и 15 mg е 36 месеца.  
Срокът на годност на Movalis супозитории 15 mg е 36 месеца.

#### 6.4. Специални условия на съхранение

Таблетки: Не изисква особени условия за съхранение.  
Супозитории: Да се съхранява на сухо място, при температура под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

#### 6.5. Данни за опаковката

Таблетки: Блистери по 10 таблетки и 20 таблетки.  
Супозитории: Алуминиево фолио (по 6 супозитории).

#### 6.6. Инструкции за употреба

Виж раздел 4.2.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germany

#### Производител:

*Tablets 7,5mg / 15 mg*  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germany

или

Boehringer Ingelheim Hellas S.A.  
2, Ellinikou  
167 77 Elliniko, Athens  
Greece

*Suppositories 15 mg*  
ISTITUTO DE ANGELI S.r.l.  
Località i Prulli No. 103/c  
I-50066 Regello (FI)  
Italy



8. Регистрационен номер

- MOVALIS tabl. 7,5 mg x 10 и 20 бр: 960 02 37
- MOVALIS tabl. 15 mg x 10 и 20 бр: 960 02 38
- MOVALIS supp. 15 mg x 6 бр: 960 02 36

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

- MOVALIS tabl. 7,5 mg x 10 и 20 бр: 01.10.1996
- MOVALIS tabl. 15 mg x 10 и 20 бр: 01.10.1996
- MOVALIS supp. 15 mg x 6 бр: 01.10.1996

10. Дата на актуализация на текста

