МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000555-150716
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Месипол®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Месипол®

Международное непатентованное: мелоксикам

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав

1 мл содержит:

Активное вещество: мелоксикам – 10 мг.

Вспомогательные вещества: меглюмин – 6,25 мг, гликофурол – 100,00 мг, полоксамер 188 – 50,00 мг, натрия хлорид – 3,00 мг, глицин – 5,00 мг, натрия гидроксид – 0,152 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор желтого или зеленовато-желтого цвета с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат

Код АТХ: M01AC06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), обладающий обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и принимающего участие в регуляции кровотока в почках.

Фармакокинетика

Абсорбция

Мелоксикам почти полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Биодоступность препарата составляет около 100%. После внутримышечного введения 15 мг мелоксикама максимальная концентрация препарата (C_{max}) в плазме, составляющая 1,62 мкг/мл, достигается приблизительно через 1 час.

Распределение

Мелоксикам связывается с белками плазмы (главным образом с альбумином) в значительной степени – 99%. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной жидкости составляет 50% от плазменной концентрации препарата. Объем распределения (V_d) низкий и составляет 11 л.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием четырех фармакологически неактивных метаболитов. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от введенной дозы), образуется посредством окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама (9% от введенной дозы). *In vitro* исследования показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9 и дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов, которые составляют 16% и 4% от введенной дозы препарата, вероятно, принимает участие пероксидаза, активность которой индивидуально варьирует.

Элиминация

Значительная кишечно-печеночная циркуляция, характерная для мелоксикама, не влияет на элиминацию препарата. Мелоксикам выводится преимущественно в виде метаболитов, в равной степени почками и кишечником. В неизмененном виде выводится менее 5% суточной дозы мелоксикама через кишечник, и лишь следовые количества неизмененного препарата определяются в моче.

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) мелоксикама составляет 20 часов. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин.

Показания к применению

Стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при:

– остеоартрите (артроз, дегенеративные заболевания суставов);

– ревматоидном артрите;

– анкилозирующем спондилите;

– других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит и другие), сопровождающихся болью.

Противопоказания

- гиперчувствительность к мелоксикаму, другим НПВП, ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или рецидивирующая форма;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в стадии обострения;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения;
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- тяжелая почечная недостаточность у пациентов, не подвергающихся гемодиализу (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, в том числе подтвержденная гиперкалиемия;
- нарушения коагуляции крови или одновременный прием антикоагулянтов;
- нарушение гомеостаза или одновременный прием антикоагулянтов;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, бронхиальная астма, курение, нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, одновременный прием пероральных глюкокортикостеродов (в т.ч.

преднизолона), антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Как и другие ингибиторы циклооксигеназы и синтеза простагландинов, мелоксикам может оказывать отрицательное воздействие на фертильность женщин, поэтому не рекомендуется его применение у женщин, стремящихся забеременеть. Если женщина не может забеременеть или находится на обследовании по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене лечения мелоксикамом.

Способ применения и дозы

Внутримышечно. Введение препарата обычно проводится однократно, в начале курса лечения, в исключительных случаях максимальная курсовая длительность внутримышечного введения составляет не более 2-3 дней, если это необходимо (при невозможности перорального или ректального введения). В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных форм (таблетки).

Остеоартрит с болевым синдромом

Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в сутки (1/2 ампулы). При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг в день.

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в сутки (1 ампула). В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в день (1/2 ампулы).

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 15 мг один раз в сутки (1 ампула). В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в день (1/2 ампулы).

Максимальная суточная доза мелоксикама составляет 15 мг.

Препарат вводится посредством глубокой внутримышечной инъекции. При повторных введениях чередуют инъекции в левую и правую ягодицы.

Если во время введения препарата появилась резкая боль, следует немедленно прекратить введение.

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

У пожилых пациентов, пациентов с повышенным риском побочных реакций, а также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 мг в день.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекции дозы не требуется.

Препарат нельзя вводить внутривенно.

Комбинированное применение. Суммарная суточная доза мелоксикама, применяемого в виде таблеток, свечей, суспензии для приема внутрь и инъекций, не должна превышать 15 мг.

Побочное действие

Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение некоторых НПВП (особенно в высоких дозах и при длительном лечении) может быть связано с небольшим повышением риска развития тромбоза артерий (например, при инфаркте миокарда или инсульте).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующим критериям: очень часто (≥ 10%), часто (≥ 1%, < 10%); нечасто (≥ 0,1%, < 1%); редко (≥ 0,01%, < 0,1%); очень редко (< 0,01%), частота неизвестна (невозможно оценить частоту по имеющимся данным).

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея; нечасто – скрытое или явное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, метеоризм, отрыжка; редко – колит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, гипербилирубинемия, транзиторное нарушение функции печени (повышение активности трансаминаз и билирубина), эзофагит, стоматит; очень редко – перфорация органов ЖКТ, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия; редко - изменение формулы крови, в т.ч. лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз.

Со стороны кожных покровов: нечасто – сосудистый отек, зуд, кожная сыпь; редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница; очень редко – буллезные высыпания, мультиформная эритема; частота неизвестна – реакции фотосенсибилизации.

Со стороны дыхательной системы: редко – астматический приступ у пациентов с аллергией на НПВП и ацетилсалициловую кислоту.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость.

Со стороны органа слуха и равновесия: нечасто – вертиго, редко – шум в ушах.

Со стороны органа зрения: редко – нарушения зрения (в том числе, нечеткость зрения), конъюнктивит.

Со стороны психики: редко – эмоциональная лабильность, «кошмарные» сновидения; частота неизвестна – спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение артериального давления, "приливы" крови к коже лица; редко – ощущение сердцебиения.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – задержка натрия и воды, гиперкалиемия, гиперкреатининемия и/или повышение мочевины в сыворотке крови; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции (кроме анафилактических или анафилактоидных реакций); частота неизвестна – анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактические реакции.

Местные реакции: часто – уплотнение и боль в месте инъекции.

Общие реакции: нечасто – отеки, включая отеки нижних конечностей.

Передозировка

Симптомы: летаргия, сонливость, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, повышение артериального давления, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, остановка дыхания, коматозное состояние, судороги, сердечно-сосудистый коллапс, остановка сердца, анафилактоидные реакции.

Лечение: Специфический антидот отсутствует. Рекомендуется симптоматическая терапия. В клинических исследованиях показано, что колестирамин *ускоряет выведение мелоксикама.*

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами изучены только для взрослых.

Одновременное применение с другими НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозе 1 г и более на прием или 3 г и более в сутки) не рекомендуется из-за высокого риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений ЖКТ.

При одновременном применении с кортикостероидами увеличивается риск развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений ЖКТ.

При одновременном применении с диуретиками и гипотензивными препаратами возможно снижение эффективности действия последних. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов с обезвоживанием или у пожилых пациентов со снижением функции почек) одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов ангиотензина-II и ингибиторов

циклооксигеназы может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек, обычно обратимому.

При одновременном применении НПВП и ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) нефротоксичность последних может увеличиваться. Следует контролировать функцию почек.

При одновременном применении мелоксикама с гипогликемическими средствами для приема внутрь может усиливать их действие, тем самым способствуя риску возникновения гипогликемии.

Одновременное применение с препаратами лития не рекомендуется из-за кумуляции лития и увеличения его токсического действия вследствие снижения почечной экскреции. Если применение обоих препаратов необходимо, следует контролировать концентрации лития в плазме в начале комбинированного лечения мелоксикамом, при корректировке дозы и отмене мелоксикама.

НПВП могут снижать канальцевую секрецию метотрексата, таким образом, повышая концентрации метотрексата в плазме крови. В связи с этим применение мелоксикама у пациентов, принимающих высокие дозы метотрексата (более 15 мг в неделю), не рекомендуется. Риск взаимодействия НПВП и метотрексата должен учитываться также у пациентов, принимающих низкие дозы метотрексата, особенно при нарушении функции почек. В случае необходимости применения данной комбинации следует регулярно контролировать картину крови и функцию почек. Следует соблюдать осторожность в случае применения обоих препаратов в течение 3-х дней, так как концентрация метотрексата в плазме может повыситься, что может вызвать повышение его токсического действия. Фармакокинетика метотрексата (в дозе 15 мг в неделю) не изменялась при одновременном применении мелоксикама, однако гематологическая токсичность метотрексата может возрастать при применении НПВП.

При одновременном применении с внутриматочными контрацептивными средствами возможно снижение эффективности действия последних.

Одновременное применение НПВП с антикоагулянтами или гепарином (варфарин) в гериартрии или в терапевтических дозах не рекомендуется, так как оно приводит к значительному увеличению риска развития кровотечений. В других случаях совместного применения гепарина и НПВП следует соблюдать осторожность (необходим регулярный контроль показателей свертываемости крови).

При одновременном применении с тромболитическими препаратами (стрептокиназа, фибринолизин) возрастает риск кровотечений.

При одновременном применении с колестирамином, в результате связывания мелоксикама, на 50% усиливается выведение мелоксикама через ЖКТ, при этом период полувыведения снижается до 13 ± 3 ч. Данное взаимодействие имеет клиническое значение.

Клинически незначимые фармакокинетические взаимодействия выявлены при одновременном применении мелоксикама и антацидов, циметидина и дигоксина.

При одновременном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина возрастает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов, в анамнезе у которых эзофагит, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии. У таких пациентов повышен риск возникновения язвенно-эрозивных заболеваний ЖКТ. Желудочно-кишечное кровотечение, язвенно-эрозивное заболевание органов ЖКТ или его перфорация вследствие применения НПВП может быть абсолютно внезапным, без анамнестических предпосылок, и оказаться фатальным для пациента. Риск подобных событий повышается при увеличении дозы НПВП; он также выше у пациентов с язвенно-эрозивными заболеваниями в анамнезе, особенно с кровотечением или перфорацией, а также у пожилых пациентов. У таких пациентов следует начинать лечение с самых низких терапевтических доз. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении пациентам группы риска, а также пациентам, принимающим низкие дозировки ацетилсалициловой кислоты, комбинированной терапии мизопростолом или ингибиторами протонной помпы. Следует тщательно контролировать любые необычные реакции со стороны ЖКТ у таких пациентов, особенно в начале лечения, чтобы не пропустить серьезные побочные эффекты (особенно кровотечения). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов, принимающих лекарственные препараты, повышающие риск развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений:

- гепарина;
- антикоагулянтов (например, варфарина);
- другие НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах не менее 1 г единовременно или не менее 3 г в сутки.

Если во время лечения мелоксикамом у пациента появилось кровотечение из ЖКТ, следует немедленно отменить препарат.

Следует с осторожностью назначать НПВП пациентам с желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона).

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с повышением артериального давления в анамнезе и/или застойной сердечной недостаточностью легкой и средней степени,

так как есть сообщения о задержке жидкости и отеках при применении НПВП. Необходимо контролировать артериальное давление у таких пациентов перед лечением, а также в начале терапии мелоксикамом. Есть данные о том, что применение НПВП, особенно в высоких дозах и длительно, может быть связано с небольшим повышением риска развития артериальных тромбозов (например, в форме инфаркта миокарда или инсульта). Следует тщательно взвесить все риски, прежде чем начать лечение мелоксикамом пациентов с некомпенсированной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью. Особую осторожность следует проявлять при назначении мелоксикама пациентам с неконтролируемой гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, подтвержденной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения. Необходимо также оценить риски при назначении длительного курса лечения пациентам с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение).

Отмечены очень редкие случаи серьезных (в том числе фатальных) побочных реакций со стороны кожи при применении НПВП, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Большинство подобных реакций отмечается в течение первого месяца после начала лечения. Следует немедленно прекратить применение мелоксикама при первых признаках кожных высыпаний, повреждения слизистых оболочек или любых проявлений гиперчувствительности. Если у пациента развились синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз при применении мелоксикама, лечение этим препаратом должно быть немедленно прекращено и не должно возобновляться ни при каких условиях.

При применении мелоксикама, как и других НПВП, отмечались отдельные случаи повышения активности сывороточных трансаминаз, концентрации билирубина и изменения других параметров функции печени, а также повышение концентрации креатинина, азота мочевины в крови и других лабораторных показателей. Большинство этих изменений слабо выражены и носят преходящий характер. Если отклонения лабораторных показателей значительны и носят продолжительный характер, следует прекратить применение мелоксикама и провести обследование пациента.

В связи с ингибированием вазодилатации, вызываемой простагландинами почек, НПВП могут вызывать функциональную почечную недостаточность вследствие снижения клубочковой фильтрации. Данный эффект НПВП является дозозависимым. Следует тщательно контролировать диурез и функцию почек в начале лечения НПВП и после увеличения дозы у пациентов со следующими факторами риска:

– пожилой возраст;

– комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами ангиотензина-II, производными сартана, диуретиками;

– гиповолемия;

– хроническая сердечная недостаточность;

– почечная недостаточность;

– нефротический синдром;

– волчаночная нефропатия;

– серьезные нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или выраженность ≥ 10 по шкале Чайлд-Пью).

В редких случаях НПВП вызывают интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, почечный медуллярный некроз или нефротический синдром. У пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии или на гемодиализе доза мелоксикама не должна превышать 7,5 мг.

Пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) корректировка дозы мелоксикама не требуется.

Прием НПВП может вызывать задержку натрия, калия и воды в организме и ослабление натрийуретического действия диуретиков. Может наблюдаться также снижение антигипертезивного эффекта препаратов, применяющихся для лечения гипертензии. В связи с этим у некоторых пациентов могут усиливаться или развиваться отеки, сердечная недостаточность и гипертензия. Необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентами группы риска.

Гиперкалиемия может усугубляться при сахарном диабете, а также при назначении комбинированной терапии препаратами, способствующими повышению концентрации калия в крови. В таких случаях необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в крови.

Побочные реакции часто хуже переносятся пожилыми или ослабленными пациентами, поэтому они нуждаются в особом внимании. Как и в случае применения других НПВП, у пожилых пациентов чаще отмечаются нарушения функции печени, почек и сердца, поэтому они нуждаются в особом контроле. Кроме этого, у этой возрастной группы пациентов повышена частота развития таких побочных реакций при применении НПВП, как желудочно-кишечные кровотечения и прободение язвы, способных привести к летальному исходу.

Мелоксикам, так же как и другие НПВП, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Применение мелоксикама, как и других препаратов, блокирующих синтез простагландинов, может влиять на фертильность, поэтому не рекомендуется женщинам, желающим забеременеть.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения возможно снижение скорости психических и двигательных реакций, поэтому необходимо воздерживаться от вождения транспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл.

По 1,5 мл раствора в стеклянные ампулы I-го типа, вместимостью 2 мл с кодирующим кольцом зеленого цвета, нанесенным на поверхность ампулы. На шейку ампулы в месте разлома нанесена насечка и точка белого цвета над ней.

По 3 или 5 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Руководитель отдела регистрации  Е.В. Скрыннникова