

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

МЕЛОЛГАН  
розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл  
(Meloxicam)

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

**Ревматоїдний артрит** - це стан, при якому виникає запалювання суглобів, часто приводячи до їх руйнування. Ревматоїдний артрит - це аутоімунне захворювання (*імунна система випадково атакує здорові тканини*). Симптоми захворювання включають набряк, скутість і біль у суглобах. Загалом пацієнти можуть відчувати втому, нездужання та слабкість. Будь-який суглоб може бути уражений, але, як правило, це починається із запалення дрібних суглобів кисті і ніг, ліктів. Зазвичай страждають також стегна, коліна і плечі. Фактори ризику ревматоїдного артриту є як генетичними, так і негенетичними. Негенетичні фактори включають куріння, дієту, інфекції та зміни гормонального середовища у жінок (наприклад, вагітність, протизаплідні таблетки). Лікування складається з лікарських засобів та хірургічного лікування. Крім того, відпочинок, здорове харчування та фізичні процедури застосовуються як консервативні заходи. У всьому світі приблизно 1 % населення хворіє на ревматоїдний артрит. Ця пропорція не залежить від раси або країни походження. Жінки страждають у два-три рази частіше, ніж чоловіки. Зазвичай ревматоїдний артрит з'являється у віці від 35 до 50 років. Однак це може статися в будь-якому віці.

**Анкілозивний спондиліт** - характеризується запаленням скелета, великих суглобів та хребта. Зачепити може не тільки скелет, але і серце та очі. Його причина невідома. Найпоширенішими симптомами є біль у спині та ранкова скутість, яка знімається завдяки первинній активності. Загальні симптоми включають втрату апетиту, субфебрильну температуру, втрату ваги, надмірну втому та анемію. Фактори ризику є як екологічними, так і генетичними; Хворі на анкілозуючий спондиліт - це переважно молоді чоловіки. Лікування спрямоване на полегшення болю в спині та суглобах за допомогою фізичних вправ та ліків. Чоловіки страждають утричі частіше, ніж жінки. Найчастіше розвивається у віці від 20 до 40 років.

## VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Діюча речовина лікарського засобу МЕЛОЛГАН - мелоксикам - нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти, що виявляє протизапальний, аналгетичний та антипіретичний ефект. Мелоксикам виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення.

- Високу клінічну ефективність мелоксикаму продемонстровано у хворих на ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, остеоартроз, спондилоартроз, при болі в нижній частині спини і багатьох інших захворюваннях. Доказова база застосування мелоксикаму ґрунтується на численних рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях, в яких його дієвість порівнювали з плацебо і класичними НПЗП – ЦОГ-селективними і ЦОГ-неселективними. Тривалість терапії у цих дослідженнях коливалася від 4-х тижнів до 18 міс. Істотне покращання, котре наставало через 2 тижні від початку терапії, утримувалося до 18 міс., тобто впродовж усього періоду спостереження. За своєю терапевтичною активністю 15 мг мелоксикаму чинили такий самий ефект, як і 20 мг піроксикаму і 100 мг диклофенаку, а подальше підвищення добової дози (до 22,5 мг) не супроводжувалося наростанням його протизапального і аналгетичного ефектів. Клінічну ефективність мелоксикаму було переконливо доведено у багатоцентровому подвійномусліпомудослідженні Meloxicam Large International Study Safety Assessment (MELLISSA), проведеному у 27 країнах світу із

залученням 9323 пацієнтів. Результати засвідчили порівняно однаковий терапевтичний ефект мелоксикаму і «золотого стандарту» протизапальної терапії диклофенаку.

- В рамках вивчення можливості застосування мелоксикаму для лікування ревматоїдного артриту обстежено понад 2500 хворих. За даними 3-тижневого контрольованого дослідження, мелоксикам (7,5, 15 та 22,5 мг) був ефективнішим плацебо за всіма параметрами, особливо за загальною оцінкою результатів лікування лікарем та хворим за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ), а в дозах 15 та 22,5 мг порівняємо за анальгетичним ефектом з диклофенаком 150 мг. Результати багатоцентрового 18-місячного відкритого дослідження ефективності та переносимості мелоксикаму (15 мг) у 375 хворих на ревматоїдний артрит, в якому взяв участь 31 ревматологічний центр Західної Європи. Відзначено достовірну ефективність препарату за такими параметрами: загальна оцінка стану здоров'я, загальний стан за оцінкою лікаря та хворого, біль при русі, нічний біль за ВАШ, тривалість ранкової скутості, індекс Річі, сила стиснення кисті. Проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване порівняльне дослідження мелоксикаму та піроксикаму для лікування анкілозуючого спонділіту. Особливістю цього дослідження був надзвичайно тривалий період застосування (12 місяців) порівнюваних препаратів. Мелоксикам застосовувався у дозах 15 та 22,5 мг, а піроксикам – 20 мг. Аналіз, проведений через 6 тижнів, показав, що статистично значимих відмінностей у ефективності мелоксикаму (в обох дозах) та піроксикаму, а також у частоті вибуття пацієнтів через неефективність не було. При цьому обидва активні препарати достовірно перевершували плацебо щодо всіх показників ефективності, що вивчалися: біль за ВАШ, ранкова скутість, функціональний індекс, загальна оцінка ефективності пацієнтом, частка пацієнтів з 50% поліпшенням. Кількість пацієнтів, які приймали препарат протягом року, також виявилася достовірно великою у разі застосування мелоксикаму у дозі 22,5 мг.

#### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом **МЕЛОЛГАН, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл:**

- Застосування у період годування груддю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

##### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні реакції гіперчутливості.	Повідомляли про небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (прояви: шкірні висипання, що прогресують часто з пухирцями або ураженням слизової оболонки) при застосуванні мелоксикаму. Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу існує протягом перших тижнів лікування.	Пацієнти повинні бути проінформовані про ознаки та симптоми тяжких уражень та уважно стежити за реакцією шкіри. Якщо у пацієнта наявні симптоми або ознаки синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу потрібно припинити лікування мелоксикамом. Важливо якнайшвидше діагностувати і припинити застосування будь-яких лікарських засобів, 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 застосуванні мелоксикаму, застосування даного лікарського засобу не можна відновлювати у будь-який час у майбутньому.
Шлунково-кишкова кровотеча, виразка або перфорація	При застосуванні мелоксикаму, 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 є вищим при підвищенні дози мелоксикаму у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, та у пацієнтів літнього віку.	МЕЛЮЛГАН потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися. Таким пацієнтам слід починати лікування з найменшої ефективної дози. Для таких пацієнтів потрібно розглянути комбіновану терапію із захисними лікарськими засобами (такими як місопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують сумісного застосування низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, що підвищують шлунково-кишкові ризики. Пацієнтам 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, такі як гепарин як радикальна терапія або в геріатричній практиці, антикоагулянти, такі як варфарин або інші НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, застосування мелоксикаму не рекомендується. При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які застосовують мелоксикам, слід відмінити лікування.
Гепатотоксичність	При лікуванні мелоксикамом	Стан пацієнтів із симптомами

	описано поодинокі випадки підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, білірубіну в сироватці крові або інших параметрів функції печінки. Такі лабораторні відхилення можуть прогресувати, можуть залишатися незмінними або можуть бути тимчасовими при продовженні лікування. Окрім цього, протягом клінічних випробувань з мелоксикамом зафіксовано рідкісні випадки тяжкої печінкової реакції, включаючи жовтяницю та блискавичний летальний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, деякі з них – з летальним наслідком.	та/або ознаками печінкової дисфункції або з відхиленнями значень печінкових тестів потрібно оцінити щодо розвитку симптомів більш тяжкої печінкової недостатності упродовж періоду застосування лікарського засобу МЕЛЮЛГАН. Якщо клінічні ознаки та симптоми зіставні з розвитком печінкових захворювань або якщо спостерігаються системні прояви захворювання (наприклад, еозинofilія, висипання), то застосування даного лікарського засобу слід припинити.
Порушення функції нирок	Мелоксикам може індукувати функціональну ниркову недостатність шляхом зниження клубочкової фільтрації. Цей побічний ефект є дозозалежним. У поодиноких випадках НПЗП можуть призводити до інтерстиціального нефриту, гломерулонефриту, ренального медулярного некрозу або нефротичного синдрому.	На початку лікування або після збільшення дози рекомендується ретельне спостереження діурезу та функції нирок у пацієнтів із такими факторами ризику: літній вік; супутнє застосування з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, сартанами, діуретиками; гіповолемія (будь-якого генезу); застійна серцева недостатність; ниркова недостатність; нефротичний синдром; вовчакова нефропатія; тяжкий ступінь печінкової дисфункції. Доза мелоксикаму для пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не має перевищувати 7,5 мг. Пацієнтам з нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня дозу можна не знижувати.
Артеріальні тромботичні явища	Мелоксикам може 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	Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, периферійним артеріальним захворюванням та/або цереброваскулярним захворюванням слід проводити терапію мелоксикамом лише після старанного обстеження. Подібне обстеження необхідне до початку довготривалого лікування пацієнтів

	<p>тромботичних ускладнень. 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 (таких як інфаркт міокарда або інсульт). Недостатньо даних для виключення такого ризику для мелоксикаму.</p>	<p>із факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, з артеріальною гіпертензією, гіперліпемією, цукровим діабетом, курців). Пацієнтам із факторами ризику рекомендується клінічне спостереження артеріального тиску на початку терапії, особливо на початку курсу лікування МЕЛОЛГАН.</p>
--	---	---

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Вплив на репродуктивну функцію жінок.	<p>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.</p>
Застосування у період вагітності.	<p>Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень дають змогу припустити збільшення ризику викидня та розвитку вад серця і гастрошизисів після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Абсолютний ризик розвитку вад серця збільшився з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості лікування. Під час I та II триместру вагітності мелоксикам не слід застосовувати, за винятком нагальної потреби. Якщо жінка, яка намагається завагітніти або протягом I та II триместру вагітності застосовує мелоксикам, дозування та тривалість лікування повинні бути щонайменшими.</p>

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період годування груддю.	<p>Даних щодо впливу мелоксикаму на дитину у період годування груддю немає, про НПЗП відомо, що вони можуть проникати у грудне молоко. Тому застосування лікарського засобу не рекомендовано жінкам, які годують груддю.</p>

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).  
Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

#### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	17.08.2023	Змін проблем з безпеки не було.	Перший ПУР, змін не було.
0.2	12.12.2023	Змін проблем з безпеки не було.	Внесено правки в проект тексту інструкції, у зв'язку з чим внесено зміни до розділів, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки. Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка