

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### РЕВМАСТОП, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань

Ревматоїдний артрит – системне аутоімунне захворювання, для якого характерним є ураження суглобів. За даними ВООЗ поширеність ревматичних хвороб (РХ) серед світової популяції складає до 1,0 %. В Україні налічується біля 118 тис. хворих на ревматоїдний артрит (РА), серед яких близько 54 тисяч є особами працездатного віку і перебувають під диспансерним наглядом. Приблизно 20-30 % пацієнтів з РА повністю втрачають працездатність протягом перших 2-3 років хвороби та близько 90 % протягом 20 років. Рівень смертності у хворих на РА вищий, принаймні, у два рази ніж у загальній популяції. Цей показник погіршується з кожним роком.

Анкілозивний спондиліт – хронічне системне запальне захворювання хребта та суглобів. Поширеність анкілозуючого спондиліту варіює, та в різних країнах складає, за різними оцінками, від 0,06 до 6 % населення, у представників білої раси захворювання із явними клінічними формами спостерігається від 0,15 до 1,5 % населення (у Польщі від 0,05 до 0,23 %, у Фінляндії частота виявлення складає 0,15 %, у Норвегії — 1,4 %), в Україні частота виявлення анкілозуючого спондилоартриту становить лише 0,032 % у зв'язку із поганою діагностикою захворювання.

#### VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лікарський засіб Мелоксикам-Н випускається в формі розчину для ін'єкцій. Діючою речовиною є мелоксикам – нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб.

Лікарський засіб використовується в клінічній практиці з 1995 р. Ефективність та безпечність мелоксикаму встановлені з дотриманням усіх сучасних вимог доказової медицини в більш ніж 230 клінічних дослідженнях за участю більше 30 тис. пацієнтів.

У міжнародному подвійному сліпому дослідженні, проведеному Vidal і співавторами, оцінювалася ефективність застосування мелоксикаму для зменшення гострого навколосуглобового болю в плечі. В цьому 2-тижневому дослідженні, де первинним показником ефективності було зменшення болю по оцінці пацієнта після 7 днів лікування, 599 хворих з ревматизмом м'яких тканин плеча у випадковому порядку були розділені на групи лікування мелоксикамом в дозах 7,5 мг і 15 мг на добу і піроксикамом в дозі 20 мг на добу. У всіх групах лікування спостерігалася подібна ефективність щодо зниження болю на 7-й день. Однак для мелоксикаму, порівняно з піроксикамом, був характерним більш швидкий початок дії у значно більшій кількості пацієнтів - у них спостерігалася

купірування болю при русі на протязі 1-3 днів. Обґрунтуванням більш раннього початку купірування болю, яке спостерігалось у пацієнтів в групі мелоксикаму, є відмінність у фармакокінетиці двох препаратів (мелоксикам досягає стабільної концентрації в плазмі крові після 3-4 днів лікування в порівнянні з 7-10 днями для піроксикаму). Більш того, в групі мелоксикаму всього кілька пацієнтів перервали лікування через розвиток побічних реакцій [Мелоксикам – нестероидное противовоспалительное средство с избирательным подавлением изофермента циклооксигеназы-2: клиническая эффективность М. Del Tassa, R. Colucci, M. Fornai, C. Blandizzi, Университет Пизы, Италия гострі та невідкладні стани у практиці лікаря 5-6 (24) 2010 Перевод Д. Квитчастого].

Результати лікування 13 307 пацієнтів з патологією суглобів у звичайній лікарській практиці в Німеччині дозволяють оцінити місце мелоксикаму на підставі думки 2155 лікарів. Більшість (60%) пацієнтів до призначення мелоксикаму отримували інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби: в 43,2% випадків їх застосування не було ефективним. У цій групі пацієнтів частота побічних ефектів, що призвели до скасування мелоксикаму в дозі 7,5 мг/доб, склала 0,7%, а 15 мг/доб - 0,6%; розвиток ускладнених виразок шлунково-кишкового тракту зазначено у 2 з 8652 хворих, які отримували 7,5 мг/доб мелоксикаму і ще у 2 з 4448 хворих при добовій дозі мелоксикаму 15 мг. Слід зазначити, що застосування неселективних нестероїдних протизапальних лікарських засобів призводить до розвитку виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у 12-19% випадків, а ускладнених виразок - приблизно у 0,4% хворих [Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications. J Rheum 1999;26(Suppl. 56):18-24.].

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

Відомо, що нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть проникати у грудне молоко.

Немає даних клінічних досліджень щодо здатності мелоксикаму проникати у грудне молоко.

### **VI.2.4 Резюме проблем безпеки**

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
Серйозні алергічні реакції на мелоксикам	Мелоксикам або інші складові лікарського засобу, або речовини з подібною	Застосування препарату протипоказане при підвищеній чутливості до

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
(Підвищена чутливість (гіперчутливість) до мелоксикаму, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції)	дією, такі як нестероїдні протизапальні лікарські засоби, аспірин, можуть спричинити виникнення серйозних алергічних реакцій, навіть небезпечних для життя	мелоксикаму або до активних речовин з подібною дією, таких як нестероїдні протизапальні лікарські засоби, аспірин. Мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, алергічні реакції після прийому аспірину чи інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів
Негативний вплив на перебіг вагітності та розвиток плоду в період з 28 тижня вагітності (Негативний вплив на вагітність та розвиток плоду в III триместрі вагітності)	В період вагітності, починаючи з 28 тижня, лікарський засіб може становити ризик для плода та матері. Ризик для плода проявляється у серцево-легеневій токсичності, порушенні роботи нирок. Ризики в останні терміни вагітності для матері та новонародженого проявляються у можливості подовження часу кровотечі, зниженні згортання крові навіть при дуже низьких дозах, та пригніченні скорочень матки, що призводить до затримки або затягування пологів	Застосування препарату протипоказане в період з 28 тижня вагітності
Ураження різних відділів шлунково-кишкового тракту (кровотечі у шлунково-кишковому тракті, виразки або наскрізне порушення цілостності стінки у шлунково-кишковому тракті) (Гастротоксичні ураження (шлунково-кишкові кровотечі, виразки або перфорації))	При застосуванні мелоксикаму або інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів можуть виникати такі небажані реакції як шлунково-кишкові кровотечі, виразки і навіть наскрізні порушення цілостності стінок у шлунково-кишковому тракті. Ці реакції можуть мати летальні наслідки. Тому, якщо такі явища як шлунково-кишкові кровотечі, виразки, наскрізні порушення цілостності стінок у шлунково-кишковому тракті, кровотечі судин головного мозку вже траплялися раніше	Застосування препарату протипоказане при шлунково-кишкових кровотечах, виразках, наскрізних порушеннях цілостності стінок у шлунково-кишковому тракті, кровотечах судин головного мозку, які вже траплялися раніше, або при наявних порушеннях згортання крові, або при одночасному застосуванні лікарських засобів, що розріджують кров. Пацієнтам з наявним езофагітом, гастритом та/або пептичною виразкою необхідно повне виліковування перед

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>або наявні порушення згортання крові, або одночасно застосовуються лікарські засоби, що розріджують кров, застосування препарату протипоказане.</p> <p>Також при застосуванні мелоксикаму можливе повторення захворювання у пацієнтів з езофагітом, гастритом та/або пептичною виразкою та загострення таких захворювань як виразковий коліт, хвороба Крона.</p> <p>При одночасному застосуванні мелоксикаму з кортикостероїдами або з селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) існує підвищений ризик кровотечі або появи виразок у шлунково-кишковому тракті</p>	<p>початком терапії мелоксикамом.</p> <p>Слід уникати одночасного застосування мелоксикаму з кортикостероїдами або з селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС)</p>
<p>Підвищення токсичного впливу при серйозних порушеннях функції печінки (Підвищення токсичного впливу при наявній тяжкій печінковій недостатності)</p>	<p>Застосування мелоксикаму у пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки може призвести до серйозних відхилень результатів лабораторних досліджень печінкових тестів у пацієнтів, що може свідчити про ознаки печінкової дисфункції. Відомі випадки тяжкої печінкової реакції, летальний гепатит, некроз печінки</p>	<p>Застосування препарату протипоказане при серйозних порушеннях функції печінки</p>
<p>Підвищення токсичного впливу при серйозних порушеннях функції нирок, без застосування очищення крові (Підвищення токсичного впливу при наявній тяжкій нирковій недостатності, без застосування діалізу)</p>	<p>У пацієнтів з порушеннями функції нирок показник повного виведення мелоксикаму з організму є значно вищим, що свідчить про те, що концентрація мелоксикаму в плазмі крові є високою. При найтяжчому ступеню ниркової недостатності концентрація мелоксикаму в плазмі крові може бути токсичною і</p>	<p>Застосування препарату протипоказане при серйозних порушеннях функції нирок</p>

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
	становити небезпеку для пацієнта	
Утворення згустків крові в судинах серця та головного мозку (як наслідок, виникнення інфаркту міокарда або інсульту) (Виникнення судинних тромботичних явищ(таких як інфаркт міокарда або інсульт))	Застосування деяких нестероїдних протизапальних лікарських засобів (особливо у високих дозах та при тривалому лікуванні) може призвести до утворення тромбів, і як наслідок, можливе виникнення інфаркту міокарда або інсульту, що можуть призвести до летального наслідку. Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань можуть мати підвищений ризик утворення тромботичних ускладнень. Застосування мелоксикаму може спричинити затримку рідини та набряк в організмі. Цей стан є небезпечним для життя пацієнта з тяжкою формою серцевої недостатності або з артеріальною гіпертензією	Застосування препарату протипоказане у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю. Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, встановлена ішемічна хвороба серця, периферичне артеріальне та/або цереброваскулярне захворювання, гіперліпідемія, цукровий діабет, курці) рекомендується клінічне спостереження артеріального тиску на початку курсу лікування мелоксикамом

## **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Небажане одночасне застосування з іншими лікарськими засобами (Виникнення небажаних лікарських взаємодій)	Одночасне застосування мелоксикаму з іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах ( $\geq 500$ мг разова доза або $\geq 3$ г загальна добова доза), не рекомендоване, тому що це може підвищити токсичність. Також не можна перевищувати рекомендовану максимальну добову дозу у разі недостатнього терапевтичного ефекту. Одночасне застосування мелоксикаму з лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск (діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, бета-адреноблокатори) може призвести до зниження ефекту цих лікарських засобів, знижуючих артеріальний тиск. А у пацієнтів з порушенням функції нирок можливе подальше погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Негативний вплив на репродуктивну функцію	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 застосування мелоксикаму
Порушення складу крові (Негативні гематологічні ефекти)	Застосування мелоксикаму може призвести до відхилень від норми показників аналізу крові. У пацієнтів, які отримують мелоксикам може спостерігатися зниження гемоглобіну в крові. Це може бути пов'язано із затримкою рідини, шлунково-кишковою кровотечею невідомого походження або макроскопічною кровотечею, або неповністю описаним впливом на кровотворення. Пацієнтам з наявними симптомами та ознаками малокров'я слід контролювати гемоглобін або гематокрит. Прийом мелоксикаму може призвести до процесу гальмування склеювання тромбоцитів, тому у пацієнтів можливі подовження часу кровотечі. Пацієнти, у яких можливі побічні впливи щодо змін у функції тромбоцитів, такі як розлади згортання крові, або пацієнти, які отримують антикоагулянти потребують ретельного контролю. Відомі випадки агранулоцитозу (зниження рівня лейкоцитів крові)

## **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування в період годування груддю	Відомо, що нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть проникати у грудне молоко. Немає даних клінічних досліджень щодо здатності мелоксикаму проникати у грудне молоко. Застосування мелоксикаму не рекомендовано жінкам, які годують груддю

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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 препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Проведення нових досліджень не планується.

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

Не надається.