

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Ревматоїдний артрит (РА) поширений по всьому світу і зустрічається у всіх етнічних групах. У жінок зустрічається у 3 рази частіше, ніж у чоловіків. Пік початку захворювання — 30-35 років. РА характеризується поширеністю, ураженням осіб різних вікових груп, прогресуючим характером перебігу зі схильністю до хронізації, що призводить до втрати працездатності і ранньої інвалідизації хворих.

РА – одне з найбільш поширених хронічних запальних захворювань, частота якого у популяції у середньому становить 1 % (0,6–1,6 % у різних країнах, до 5 % у пацієнтів літнього віку). В Україні розповсюдженість РА становить 340 випадків на 100 000 дорослого населення. За даними відділу медичної статистики МОЗ України у 2010 р. поширеність РА в абсолютних показниках становила 116 492 хворих (серед яких понад 52 000 – особи працездатного віку), а захворюваність – 6190. Рівень смертності у хворих на РА принаймні у два рази вищий, ніж у загальній популяції.

Анкілозивний спондиліт найчастіше вражає чоловіків віком 15–40 років. Хоча симптоми можуть спостерігатися в будь-якому періоді життя, початок анкілозуючого спондиліту припадає зазвичай на пізній підлітковий період і після 20-річчя. Анкілозивний спондиліт майже в три рази більш поширений серед чоловіків, ніж серед жінок, і у чоловіків також більш імовірно розвивається тяжке захворювання хребта. Приблизно одна третина людей з анкілозуючим спондилітом можуть бути взагалі непрацездатними, інші 15 % повідомляли про деякі зміни їх робочої діяльності. Поширеність у загальній популяції 0,1–0,2 %. Крім того, анкілозуючий спондиліт пов'язаний з підвищеним ризиком смерті: вважається, що стандартизований показник смертності у пацієнтів становить 1.5 і більше (причини представлені захворюваннями клапанів серця, амілоїдозом і переломами). Поширеність анкілозуючого спондиліту невідома, хоча, за оцінками, вона коливається від 0.05 % до 0.23 % (грунтуючись на даних з Великобританії та Угорщини).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Згідно з клінічними протоколами Республіки Білорусь, Республіки Казахстан, публікаціями Російського Міжрегіонального товариства з вивчення болю та Міжнародної Асоціації з вивчення болю, лікування болю різної інтенсивності та етіології рекомендовано за допомогою лікарських засобів групи НПЗП. Одним з найбільш ефективних НПЗП з вираженою анальгетичною активністю є мелоксикам.

Мелоксикам - один з найбільш широко застосовуваних представників групи НПЗП.

Доказ клінічних переваг мелоксикаму ґрунтувався на результатах рандомізованих контрольованих досліджень та наглядових масштабних робіт. Так, загальне число хворих в дослідженнях MELISSA і SELECT (порівняння мелоксикама з диклофенаком і піроксикамом) склало майже 18 тисяч осіб. У відкритому дослідженні F. Degner та співавт. ефективність і безпеку мелоксикаму порівнювалася з іншими НПЗП у 4526 пацієнтів, які отримували терапію до 6 міс. У більш пізній роботі Н. Zeidler та співавт. взяли участь 2155 лікарів, які застосовували мелоксикам у 13 307 пацієнтів. Британські дослідники D. Layton та співавт. засновували свої висновки про відносну безпеку мелоксикама на результатах його застосування більш ніж у 19 тисяч пацієнтів в клінічній практиці своєї країни.

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

Внутрішньом'язові форми нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) застосовуються для короткострокового лікування ревматичних порушень, пов'язаних із гострим болем, таких як загострення РА, остеоартриту, що дозволяє швидко досягти максимальних концентрацій у плазмі крові (C_{max}) та, відповідно, швидкого початку терапевтичного ефекту. Після внутрішньом'язового введення мелоксикаму C_{max} досягається протягом 1,5 години (порівняно із 5-6 годинами після перорального прийому). Тому ефективність перорального та внутрішньом'язового мелоксикаму 15 мг/добу за 7-денний період порівнювалися у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні із двома плацебо за участю 346 пацієнтів із РА. Не дивлячись на те, що між 2 способами введення не було виявлено суттєвих відмінностей у загальному симптомі болю або активності захворювання (які були значно покращені порівняно із плацебо; $p < 0,001$), внутрішньом'язова форма була кращою з точки зору швидкого початку дії (протягом перших 6 годин) та тривалості ранкової скутості ($p = 0,012$ та $p = 0,026$, відповідно, порівняно із пероральною формою). Співвідношення пацієнтів, які відчули полегшення болю протягом 6 годин після початку лікування за допомогою пероральної та внутрішньом'язової форми мелоксикаму, становили 47 % порівняно із 61 % ($p \leq 0,005$). Локальна переносимість ін'єкцій мелоксикаму була співставною із переносимістю плацебо.

Короткострокова та довгострокова ефективність та переносимість мелоксикаму у дозі 15 або 22,5 мг/добу і піроксикаму 20 мг/добу у пацієнтів із анкілозуючим спондилітом ($n = 473$) порівнювали в рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні. Після 6 тижнів лікування відсоток покращення загальної оцінки візуальної аналогової скали (VAS) та відсутність припинення лікування по причині неефективності у респондентів (≥ 50 %) у 4 групах становили 21 % (плацебо), 43 % (піроксикам), 50 % (мелоксикам 15 мг/добу) та 47 % (мелоксикам 22,5 мг/добу), і всі три основні групи значно відрізнялися від плацебо ($p < 0,05$). Після 1 року лікування, ці відсотки становили 17 %, 37 %, 50 % та 43 % відповідно ($p < 0,05$ порівняно із плацебо для всіх основних груп). Не відмічено клінічно значущих відмінностей між основними групами практично по всім показникам результатів лікування, за винятком нижчого відсотка пацієнтів, які припинили участю у дослідженні з будь-якої причини у групі мелоксикаму 22,5 мг/добу (37 %) порівняно із групою мелоксикаму 15 мг/добу або із групою піроксикаму 20 мг/добу (обидві групи – 53 %; $p < 0,05$).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпека застосування мелоксикаму у період годування груддю не вивчалася.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, аспірин	Реакції гіперчутливості на НПЗП є найпоширенішими реакціями на ці препарати. Їх поширеність варіюється від 0,6 до 5,7 % серед загальної популяції.	Контролювати ризик розвитку алергічної реакції шляхом збору алергологічного анамнеза, в тому числі і до аспірину та інших НПЗП. Не застосовувати препарат у

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

	<p>Згідно із даними щодо толерантності до НПЗП у пацієнтів із гострим перехресно-реактивним типом гіперчутливості до аспірину мелоксикам належить (разом із німесулідом та парацетамолом) до групи В: перехресна реактивність у меншості пацієнтів із гіперчутливістю (2-10 %) типу риніт/астма та типу кропив'янка/ангіоневротичний набряк.</p> <p>Підгрупа пацієнтів із астмою може мати аспіринову астму, яка може включати хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; тяжкий, потенційно летальний бронхоспазм; та/або непереносимість аспірину та інших НПЗП.</p>	<p>випадку наявності в анамнезі алергічних реакцій на інші НПЗП та ацетилсаліцилову кислоту, оскільки у пацієнтів, які є чутливими до аспірину, відмічалася перехресна реакція між аспірином та іншими НПЗП.</p> <p>Мелоксикам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною астмою. Слід припинити прийом мелоксикаму при появі перших ознак висипань на шкірі, ушкодження слизових оболонок або інших проявів алергічних реакцій.</p> <p>Мелоксикам не можна призначати тим пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому аспірину або інших НПЗП.</p>
Виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча	<p>При застосуванні мелоксикаму повідомляли про ускладнення з боку ШКТ (перфорації, виразки та кровотечі), деякі з них мали летальний наслідок. У пацієнтів із виразковою хворобою та/або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі при застосуванні НПЗП, ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі підвищується більш, ніж у 10 разів порівняно із пацієнтами без цих факторів ризику. До інших факторів ризику належать: тривала терапія НПЗП; одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, аспірину,</p>	<p>Пацієнти з наявною виразкою шлунка або шлунково-кишковою кровотечею, повинні бути проінформовані про те, що їм слід уникати застосування мелоксикаму та розглянути можливість застосування альтернативних препаратів замість НПЗП. Особливу увагу слід приділяти при лікуванні пацієнтів, які є найбільш схильними до розвитку ускладнень з боку ШКТ при застосуванні НПЗП. Заходами мінімізації ризику є:</p> <ul style="list-style-type: none"> - застосування найнижчої ефективної дози препарату протягом найкоротшого можливого періоду;

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

	<p>антикоагулянтів або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI); паління; вживання алкоголю; літній вік; поганий стан здоров'я в цілому. Крім того, пацієнти із прогресуючими захворюваннями печінки та/або коагулопатією мають підвищений ризик кровотеч.</p> <p>Мета-аналіз 12 досліджень, в яких мелоксикам призначали понад 20000 пацієнтам, показав нижчий рівень ризику виникнення серйозних гастроінтестинальних ускладнень (виразок, перфорацій, кровотеч) на 36 і 48 % порівняно з терапією диклофенаком натрію, піроксикамом, напроксеном.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - уникнення застосування більш ніж одного НПЗП одночасно; - постійно спостерігати щодо ознак та симптомів утворення виразки шлунково-кишкового тракту та/або кровотечі під час терапії НПЗП; - у разі підозри на серйозну побічну реакцію з боку шлунково-кишкового тракту слід негайно розпочати обстеження і лікування, та припинити застосування мелоксикаму до того моменту, поки серйозна побічна реакція з боку шлунково-кишкового тракту не буде виключена.
Печінкова недостатність	<p>Про підвищення печінкових ферментів АЛТ або АСТ (в 3 та більше разів вище верхньої межі норми (ВМН)) повідомляли приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лікування НПЗП у клінічних дослідженнях. Крім того, повідомляли про рідкісні, іноді летальні, випадки тяжкого ураження печінки, включаючи фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність. Підвищення рівнів АЛТ або АСТ (< 3 разів вище ВМН) може виникати у < 15 % пацієнтів, які отримували</p>	<p>Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми гепатотоксичності, які мають насторожити (наприклад, нудота, втомлюваність, в'ялість, діарея, свербіж, жовтяниця, хвороблива чутливість правого верхнього квадранту та "грипоподібні" симптоми). При появі клінічних ознак та симптомів, які відповідають захворюванням печінки, або системних проявів (наприклад, еозинofilії, висипання та ін.) слід негайно припинити застосування мелоксикаму та провести</p>

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

	НПЗП, включаючи мелоксикам.	клінічну оцінку стану пацієнта. Якщо протягом терапії мелоксикамом виникає погіршення функції печінки, необхідно вжити певних заходів та розглянути можливість припинення лікування мелоксикамом.
Ниркова недостатність	<p>При застосуванні препаратів цього класу можливі органічні ураження нирок, що, ймовірно, призводить до гострої ниркової недостатності: повідомляли про рідкісні випадки інтерстиціального нефриту, гострого тубулярного некрозу, нефротичного синдрому та папілярного некрозу.</p> <p>Ниркова токсичність також спостерігалася у пацієнтів, у яких ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці перфузії нирок. У цих пацієнтів введення НПЗП може призвести до зниження утворення простагландинів залежно від дози та, як наслідок, ниркового кровообігу, що може прискорити виражену декомпенсацію нирок. Найвищий ризик виникнення таких реакцій мають пацієнти із наявними порушеннями функції нирок, зневодненням, гіповолемією, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки, пацієнти, які отримують сечогінні препарати та</p>	<p>Функцію нирок слід ретельно контролювати щодо будь-яких ознак ураження нирок незабаром після початку лікування цим препаратом, особливо у пацієнтів з факторами ризику.</p> <p>Доза мелоксикаму для пацієнтів з 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 (рівень кліренсу креатиніну більше 25 мл/хв).</p> <p>Медичні працівники повинні попередити пацієнтів про ознаки та симптоми серйозної ниркової токсичності та про необхідність їх негайного звернення до свого лікаря у разі їх виникнення.</p> <p>До початку терапії мелоксикамом слід відкоригувати ступінь гідратації у зневоднених пацієнтів або пацієнтів із гіповолемією. Під час лікування мелоксикамом слід здійснювати моніторинг функції нирок у пацієнтів із</p>

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

	інгібітори АПФ або блокатори ангіотензину II, а також пацієнти літнього віку. Припинення терапії НПЗП зазвичай супроводжується відновленням до стану, який передував лікуванню. Ниркові ефекти мелоксикаму можуть прискорити прогресування дисфункції нирок у пацієнтів із наявними нирковими захворюваннями.	нирковою або печінковою недостатністю, серцевою недостатністю, зневодненням або гіповолемією. Слід уникати застосування мелоксикаму у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.
Ризик серйозних серцево-судинних тромботичних ускладнень	За даними досліджень, існує підвищена частота серйозних серцево-судинних явищ, переважно інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів, які застосовували мелоксикам. Клінічні дослідження декількох ЦОГ-2 селективних та неселективних НПЗП тривалістю до 3 років показали підвищений ризик серйозних серцево-судинних тромботичних подій, включаючи інфаркт міокарду та інсульт, які можуть мати летальний наслідок. У пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику абсолютна частота серйозних тромботичних подій була вищою по причині їх підвищеної вихідної частоти. Деякі дослідження показали, що цей ризик може мати місце	Оскільки ризик серцево-судинних подій мелоксикаму може зростати при підвищенні дози та тривалості його застосування, має бути застосована мінімальна ефективна добова доза, протягом найкоротшого можливого періоду лікування. Лікарі та пацієнти мають уважно спостерігати за розвитком таких реакцій протягом усього курсу лікування навіть у разі відсутності у минулому симптомів з боку серцево-судинної системи. Слід повідомити пацієнтів про симптоми серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи та про заходи, які необхідно вжити у разі їх виникнення.

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛІКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	---

	уже в перші тижні лікування. Підвищення ризику тромботичних ускладнень спостерігалось при вищих дозах НПЗП.	
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Негативний вплив на репродуктивну функцію	Відомо, що фермент ЦОГ та простагландини відіграють важливу роль у регуляції репродуктивних функцій у жінок. Базуючись на механізмі дії, застосування простагландин-опосередкованих НПЗП, включаючи мелоксикам, може затримувати або перешкоджати розриву фолікулів яєчників, що у деяких жінок асоціюється із оборотним беспліддям. Опубліковані дані досліджень на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів може порушувати розрив фолікулів, опосередкований простагландинами, необхідних для овуляції. Невеликі дослідження у жінок які отримували НПЗП, також показали оборотну затримку овуляції. Слід розглянути можливість відміни НПЗП, включаючи мелоксикам, у жінок, які мають труднощі із зачаттям або проходять обстеження на предмет беспліддя.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період годування груддю	Дані щодо проникнення мелоксикаму у грудне молоко людини, або щодо його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, або щодо вироблення молока, відсутні.

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

Для даного лікарського засобу є Інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.2 від 15.06.2021	МІЛКСОЛ, розчин для ін'єкцій, 15 мг/1,5 мл по 1,5 мл в ампулах, по 5 ампул у пачці
---	--