

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Movalis, 15 mg/1,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 10 mg (15 mg/1,5 ml ampullis) meloksikaami.

1 ampull - 1,5 ml lahust sisaldab 15 mg meloksikaami enool-soolana, mis lisatakse *in situ* tootmisprotsessi ajal.

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Roheka varjundiga kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi ägenemise lühiajaline sümptomaatiline ravi, kui suukaudne ja rektaalne manustamine ei ole kohane.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intramuskulaarne.

Üks 15 mg süste üks kord ööpäevas.

MITTE ÜLETADA ANNUST 15 MG/ÖÖPÄEVAS.

Ravi peaks tavaliselt piirduma ühekordse süstena ravi alguses, hästi põhjendatud juhtudel võib ravi maksimaalne pikkus olla 2...3 päeva (nt kui suukaudne või rektaalne manustamine ei ole kohane). Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Vajadust patsiendi sümptomite leevendamiseks ja ravivastust tuleb perioodiliselt hinnata.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid ja kõrvaltoimetest enim ohustatud patsiendid (vt lõik 5.2)

Soovitav annus eakatel patsientidel on 7,5 mg ööpäevas. Kõrvaltoimetest enim ohustatud patsiendid peavad alustama ravi annusega 7,5 mg-ga ööpäevas (pool 1,5 ml ampulli) (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

Raske neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg (pool 1,5 ml ampulli). Kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (kelle kreatiniini kliirens on

üle 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. (Raske neerupuudulikkusega mittediaalüüsipatsiendid, vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. (Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

Lapsed ja noorukid

Movalis 15 mg / 1,5 ml süstelahus on vastunäidustatud lastele ja alla 18. aastastele noorukitele (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Süstida tuleb aeglaselt, sügavale tuharalihasesse (ülemisse välimisse veerandikku). Tuleb järgida aseptika nõudeid. Korduva manustamise vajadusel vahetage süstitavaid tuhara pooli. Enne süstima hakkamist tuleb alati kontrollida, ega nõel pole veeni sattunud.

Kui süstimise ajal tekib tugev valu, tuleb manustamise koheselt peatada.

Puusa endoproteesiga patsientidel tuleb süstimiseks kasutada tuhara teist poolt.

4.3 Vastunäidustused

See ravimpreparaat on vastunäidustatud järgmistes olukordades:

- raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6);
- lapsed ja alla 18 aasta vanused noorukid;
- ülitundlikkus meloksikaami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või sarnase toimega ravimite nagu MSPVA-de või aspiriini suhtes. Meloksikaami ei tohi kasutada haigetel, kellel atsetüülsalitsüülhape või teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid põhjustavad astma sümptomeid, nina polüpoosi, angioödeemi või urtikaariat;
- anamneesis varasema MSPVA-de kasutamise seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu juhtu);
- raske maksapuudulikkus;
- raske neerupuudulikkus, kui patsient ei saa dialüüsravi;
- seedetrakti verejooks, anamneesis peaaegu-veresoonkonna verejooks või muud veritsushäired;
- hemostaatilised häired või samaegne ravi antikoagulantidega (vastunäidustus on seotud parenteraalse manustamisviisiga);
- raske südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.2. ja allpool *Seedetrakti riskid* ja *Kardiovaskulaarsed riskid*).

Ebapiisava ravitoime puhul ei tohi ületada maksimaalset soovituslikku ööpäevast annust ning ravile ei tohi lisada ka täiendavat MSPVA-d, kuna see võib suurendada toksilisust, samas kui terapeutiline kasu ei ole tõestatud. Tuleb vältida meloksikaami kasutamist koos MSPVA-dega, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega.

Meloksikaam ei sobi ägeda valu leevendamiseks.

Kui seisund mitme päeva jooksul ei parane, tuleb ravi kliinilist kasu uuesti hinnata.

Enne meloksikaamravi alustamist tuleks veenduda, kas anamneesis esinenud ösofagiit, gastriit ja/või peptiline haavand on täielikult välja ravitud. Meloksikaamravi saavate ja seda tüüpi anamneesiga patsientide puhul tuleb rutiinselt tähelepanu pöörata võimaliku retsidiivi tekkele.

Seedetrakti riskid

Seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni, mis võivad olla letaalse lõppega, on teatatud kõikide MVPVA-de kasutamise ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesiga või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-de annuse suurendamisega, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning vanuritel. Nendel patsientidel peab ravi alustama võimalusel väikseima annusega. Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (sh misoprostool või protonpumba inhibiitorid).

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama mistahes ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust), eriti kui need ilmnevad ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi ja verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nagu hepariin-ravi või profülaktilisi geriaatrilisi annuseid või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid sh atsetüülsalitsüülhapet põletikuvastastes annustes (≥ 1 g üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase koguanusena). Meloksikaami süstelahus on vastunäidustatud antikoagulant-ravi saavatel patsientidel. (vt lõik 4.3 ja 4.5).

Kui meloksikaami saaval patsiendil tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi lõpetada.

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesiga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna MSPVA -d võivad põhjustada nende haiguste ägenemist (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-de kasutamise seotud hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus vedeliku retentsiooni ja tursetega.

Riskipatsientide puhul soovitatakse vererõhu kliinilist jälgimist enne ravi ja eriti meloksikaamravi alustamisel.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de, sh meloksikaami kasutamine (eriti suurtes annustes ja pika-ajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka meloksikaami puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib meloksikaami kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pika-ajalist ravi alustada pärast põhjalikku kaalutlust.

Nahareaktsioonid

MSPVA-de kasutamisel on väga harva tekkinud tõsised nahakahjustused, milledest mõned võivad lõppeda surmaga, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Suurim risk nahareaktsioonide tekkeks on varases ravijärgus: enamusel juhtudest tekib reaktsioon ravi esimesel kuul. Meloksikaami manustamine tuleb katkestada kohe, kui ilmneb nahalööve, limaskesta kahjustused või mõni muu ülitundlikkuse sümptom.

Meloksikaami kasutamisel on täheldatud eluohtlike nahareaktsioonide (Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja epidermise toksilise nekroolüüsi (TEN) teket. Patsiente tuleb teavitada tunnustest ja sümptomitest ning nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. SJS või TEN kõrgeim tekkerisk on ravi esimestel nädalatel. SJS või TEN sümptomite või nähtude (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide ja limaskesta kahjustusega) tekkimisel tuleb ravi meloksikaamiga katkestada. SJS ja TEN parimad ravitulemused saadakse varajasel diagnoosimisel ning ravi kohesel katkestamisel. Parem prognoos on seotud ravi varajase katkestamisega. Kui patsiendil tekkis meloksikaami kasutamisel SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi meloksikaamiga taasalustada.

Maksa- ja neerufunktsiooni parameetrid

Sarnaselt teiste MSPVA-de kasutamisele on aeg-ajalt registreeritud transaminaaside aktiivsuse, seerumi bilirubiini või teiste maksafunktsiooni parameetrite tõuse nagu ka seerumi kreatiniini ning vereurea lämmastiku tõuse ja muid laboratoorseid kõrvalekaldeid. Neist juhtudest enamus olid mööduvad ja kergekujulised. Kui mõni sellistest hälvetest peaks osutama oluliseks või püsivaks, tuleb meloksikaamravi lõpetada ning teostada vastavad uuringud.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

Kuna MSPVA-d inhibeerivad renaalsete prostaglandiinide vasodilateerivat toimet, võivad nad glomerulaarfiltratsiooni vähendamise kaudu esile kutsuda funktsionaalset neerupuudulikkust. See kõrvaltoime oleneb annuse suuruselt. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist soovitatakse järgmiste riskifaktoritega patsientidel diureesi ja neerufunktsiooni hoolikalt jälgida:

- eakad;
- kaasuv ravi nt AKE inhibiitorite, angiotensiin-II antagonistidega, sartaanidega, diureetikumidega (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed);
- hüpovoleemia (hoolimata põhjusest);
- südame paispuudulikkus;
- neerupuudulikkus;
- nefrootiline sündroom;
- luupus-nefropaatia;
- raske maksafunktsiooni häire (seerumi albumiin <25 g/l või Child-Pugh' skoor ≥ 10).

Harva võivad MSPVA-d põhjustada interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, papillaarset nekroosi ja nefrootilist sündroomi.

Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg. Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens suurem kui 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik.

Naatriumi, kaaliumi ja vee retentsioon

MSPVA-de kasutamisel on võimalikud naatriumi, kaaliumi ja vee retentsioon ning diureetikumide natriureetilise toime häirimine. Lisaks võib väheneda antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivne toime (vt lõik 4.5). Selle tulemusena võivad tundlikel patsientidel esile kerkida või ägeneda tursed, südamepuudulikkus või hüpertensioon. Riskirühma patsiente on soovitatav kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperkaleemia

Hüperkaleemiat võivad soodustada suhkurtõbi või mõni kaasuv ravi, mis teadaolevalt võib suurendada vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5). Sellistel juhtudel tuleb kaaliumi taset regulaarselt jälgida.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimeid taluvad sageli halvemini eakad, kurnatud või nõrgestatud inimesed, kes vajavad seetõttu hoolikat jälgimist. Nagu ka teiste MSPVA-dega, on eriline ettevaatus vajalik seoses

vanuritega, kel esineb sageli neeru-, maksa- või südamefunktsiooni kahjustus. Vanuritel esineb sagedamini ebasoodsaid reaktsioone MSPVA-dele – eriti seedetrakti verejooksu või perforatsiooni, mis võivad olla letaalsed (vt lõik 4.2).

Meloksikaami, nii nagu teistegi MSPVA-de toimed võivad kaasuva infektsioonhaiguse sümptomid muutuda.

Nii nagu teistegi intramuskulaarselt manustatavate MSPVA-de puhul võib süstekohal tekkida mädanik ja nekroos.

Meloksikaami kasutamine võib kahjustada naiste viljakust, mistõttu seda ravimit ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Seega naistel, kel esineb häireid seoses rasestumisega või kel teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb arvestada meloksikaamravi lõpetamise vajadusega (vt lõik 4.6).

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 1,5 ml ampulli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutega.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g/ööpäevas: kombinatsiooni (vt lõik 4.4) teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega, sh atsetüülsalitsüülhappega põletikuvastastes annustes (≥ 1 g üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase koguanusena), ei soovitata.

Kortikosteroidid (st glükokortikoidid):

samaaegne kasutamine kortikosteroididega nõuab ettevaatust, kuna esineb veritsuste ja seedetrakti haavandumiste suurenenud risk.

Antikoagulant või hepariin geriaatrilistes profülaktilistes või raviannustes:

tunduvalt kõrgem veritsusrisk trombotsüütide funktsiooni pärssimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse kaudu. MSPVA-d võivad toetada antikoagulantide nagu varfariini toimeid (vt lõik 4.4). MSPVA-sid ei soovitata kasutada samaaegselt antikoagulantidega või hepariini geriaatriliste profülaktiliste või raviannustega (vt lõik 4.4).

Hepariini ülejäänud kasutusjuhtudel tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb suurenenud veritsusrisk. Kui sellise kombinatsiooni kasutamine osutub vältimatuks, tuleb INR-i hoolikalt jälgida.

Trombolüütikumid ja antiagregandid:

suurenenud veritsusrisk trombotsüütide funktsiooni pärssimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse kaudu.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI-d):

seedetrakti verejooksu riski suurenemine.

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid:

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel pärsitud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsientidel või pärsitud neerufunktsiooniga vanuritel) võib AKE inhibiitori või angiotensiin-II antagonisti manustamine samaaegselt tsüklooksügenaasi inhibiitoritega põhjustada neerufunktsiooni täiendavat halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt mööduv. Seega tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, eriti vanuritel. Neid patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning peab arvestama

neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt (vt ka lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt β -blokaatorid):

nii nagu eelmiste puhul, võib esineda ka β -blokaatorite antihüpertensiivse toime vähenemine (vasodilatoorse toimega prostaglandiinide pärssimise tõttu).

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus):

MSPVA-d võivad renaalse prostaglandiini poolt vahendatud toimete kaudu soodustada *kaltsineuriini inhibiitorite* nefrotoksilisust. Kombineeritud ravi ajal tuleb neerufunktsiooni mõõta. Neerufunktsiooni soovitatakse hoolikalt jälgida, eriti vanuritel.

Emakasisesed vahendid:

on täheldatud, et MSPVA-d vähendavad emakasiseste vahendite efektiivsust.

Emakasiseste vahendite efektiivsuse vähendamist MSPVA-de poolt on varem täheldatud, kuid see vajab täiendavat kinnitamist.

Farmakokineetilised koostoimed: meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale

Liitium:

on täheldatud, et MSPVA-d tõstavad liitiumi taset seerumis (kuna liitiumi renaalne eritumine väheneb), mis võib saavutada toksilised väärtused. Liitiumit ei soovitata koos MSPVA-tega kasutada. Kui selline kombinatsioon osutub siiski vajalikuks, tuleb liitiumi plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida meloksikaamravi alguses, annuse muutmisel ja lõpetamisel.

Metotreksaat:

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ning seeläbi tõsta metotreksaadi kontsentratsiooni plasmas. Seega metotreksaadi suuri annuseid (üle 15 mg/nädalas) kasutavatel patsientidel ei ole samaaegne MSPVA-te kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samuti tuleb arvestada MSPVA ja metotreksaadi koostoime võimalust metotreksaadi väikseid annuseid kasutavatel patsientidel, eriti kaasneva neerupuudulikkuse korral. Juhul kui kombineeritud ravi on möödapääsmatu, tuleb kontrollida verepilti ja neerufunktsiooni. Kui 3 päeva jooksul kasutatakse nii MSPVA kui metotreksaati, tuleb olla eriti tähelepanelik, sest metotreksaadi tase plasmas võib tõusta ning põhjustada toksilisuse suurenemist.

Ehkki samaaegne meloksikaamravi ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi (15 mg/nädalas) farmakokineetikat, tuleb arvestada sellega, et MSPVA-d võivad potentseerida metotreksaadi hematoloogilist toksilisust (vt eespool). (Vt lõik 4.8)

Farmakokineetilised koostoimed: teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale

Kolestüramiin:

kolestüramiin kiirendab meloksikaami eliminatsiooni, kuna katkestab enterohepaatilise ringe nii, et meloksikaami kliirens kiireneb 50% võrra ja poolväärtusaeg väheneb 13 ± 3 tunnile. See koostoime omab kliinilist tähtsust.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimkoostoimeid ei avastatud antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiini samaaegsel manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Meloksikaami, nagu ka kõigi teiste teadaolevalt tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimite kasutamine, võib kahjustada naiste viljakust ja seda ei soovitata kasutada

rasestuda püüdvatel naistel. Naistel, kel esineb rasestumisprobleeme või kel teostatakse viljatusuuringuid, tuleb kaalutleda meloksikaami ärajätmist.

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib rasedust ja/või loote arengut kahjustada. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamisega raseduse varajases faasis kaasneb raseduse katkemiste, südame väärarengute ning gastroskiisi suurenenud oht. Kardiovaskulaarsete väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. See risk kasvab tõenäoliselt proportsionaalselt annuse suuruse ja ravi kestusega. Loomadel on tõestatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab implantatsioonieelse ja –järgse tiinuse katkemise sagenemist ja loote suremuse suurenemist. Lisaks on teateid, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamine loomadele organogeneesi perioodil on seotud erinevate väärarengute – sh kardiovaskulaarsete – esinemissageduse suurenemisega.

Meloksikaami ei tohi raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada ilma tungiva vajaduseta. Kui meloksikaami kasutatakse rasestuda püüdväl naisele või raseduse esimesel või teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

*Manustatuna raseduse kolmandal trimestril, võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid lootel põhjustada:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooniga)
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks, millega võib kaasneda lootevee vähesus;

*Manustatuna raseduse lõpul, võib emal ja vastsündinul tekkida:

- võimalik veritsusaja pikenemine, agregatsioonivastane toime, mis võib esineda ka väga väikeste annuste korral;
- emaka kokkutõmmete pärssimine, mille tagajärjeks on hiline või pikenenud sünnitustegevus

Seetõttu on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Samas kui meloksikaami kohta spetsiifilised andmed puuduvad, on teada, et MSPVA-d imenduvad rinnapiima, mistõttu nende ravimite manustamine imetamisperioodil on vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spetsiifilisi uuringuid autojuhtimist ja masinate käsitsemist mõjutavate toimete kohta ei ole läbi viidud. Siiski farmakodünaamilisel profiilil ja registreeritud kõrvaltoimetel põhinevalt meloksikaam tõenäoliselt ei mõjuta või mõjutab ainult tühisel määral neid võimeid. Nägemishäirete- sh hägusa nägemise -, pearingluse, unisuse, peapöörituse või muude kesknärvisüsteemi häirete esinemisel on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Üldine kirjeldus

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pika-ajalisel kasutamisel) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

MSPVA-de kasutamisega seoses on registreeritud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on gastro-intestinaalse olemusega. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, eriti vanuritel, vahel letaalse lõppega (vt lõik 4.4). Manustamisjärgselt on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, aftooset stomatiiti ning koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4 – Hoiatused ja etevaatusabinõud kasutamisel). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Täheldatud on raskekujulisi kõrvaltoimeid nahal nt Stevens -Johnsoni (SJS) sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).

Allpool esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad vastavatel esinemissagedustel, mida registreeriti 27 kliinilises uuringus ravi kestusega vähemalt 14 päeva. Informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, kuhu oli kaasatud 15 197 patsienti, keda oli ravitud meloksikaami 7,5 või 15 mg ööpäevaste suukaudsete annustega kuni üheaastase perioodi jooksul.

Kaasa on arvatud need kõrvaltoimed, mis on selgunud teadetest pärast ravimi müügile laskmist.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiselt: väga sage ($>1/10$), sage ($>1/100$, $<1/10$), aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$), harv ($>1/10000$, $<1/1000$), väga harv ($<1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

b) Kõrvaltoimete loetelu

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia

Harv: ebanormaalne vere vormelementide (sh erinevate valgeliblede) arv, leukopeenia, trombotsütopeenia

On registreeritud väga harvu agranulotsütoosi juhtumeid (vt lõik c).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid peale anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide

Teadmata: anafülaktiline šokk, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon

Pühhiaatrilised häired

Harv: meeleolu häired, luupainajad

Teadmata: segasusseisund, desorientatsioon

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, unisus

Silma kahjustused

Harv: nägemishäired, sh hägune nägemine; konjunktiviit

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo

Harv: tinnitus

Südame häired

Harv: südamepekslemine

Seoses MSPVA raviga on registreeritud südamepuudulikkust.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: vererõhu tõus (vt lõik 4.4), nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: astmahoogude tekkimine aspiriini või teiste MSPVA-de suhtes allergilistel patsientidel

Seedetrakti häired

Väga sage: üldised seedetrakti kõrvaltoimed (k.a düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, meteorism, kõhulahtisus)

Aeg-ajalt: latentne või makroskoopiline seedetrakti verejooks, stomatiit, gastriit, röhitised

Harv: koliit, mao-sooletrakti verejooks, ösofagiit

Väga harv: seedetrakti perforatsioon

Seedetrakti verejooks, haavandumine või perforatsioon võib vahel olla raskekujuline ja potentsiaalselt letaalne, eriti vanuritel (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired (nt transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiini sisalduse suurenemine seerumis)

Väga harv: hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: angioödeem, sügelus, lööve

Harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, urtikaaria

Väga harv: bulloosne dermatiit, multiformne erüteem

Teadmata: fotosensibilisatsioon

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: naatriumi ja vee retentsioon, hüperkaleemia (vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel ja lõik 4.5), ebanormaalsed neerufunktsiooni näitajad (kreatiniini ja/või urea sisalduse tõus seerumis)

Väga harv: äge neerupuudulikkus, eriti riskifaktoritega patsientidel (vt lõik 4.4)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: infiltraat süstekohal, valu süstekohal

Aeg-ajalt: tursed, sh alajäsemete tursed.

c) Üksikuid raskeid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid iseloomustav informatsioon

Meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on registreeritud väga harvu agranulütsütoosi juhte (vt lõik 4.5).

d) Kõrvaltoimed, mida ei ole veel täheldatud seoses selle ravimiga, kuid mida üldiselt omistatakse teistele selle rühma ühenditele

Orgaaniline neerukahjustus, mille tõenäoliseks tulemuseks on äge neerupuudulikkus: väga harvadel juhtudel on täheldatud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarne kroosi, nefrootilist sündroomi ja papilline kroosi (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

MSPVA ägedale üleannustamisele järgnevad sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja epigastreaalvaluga, mis mööduvad üldiselt toetusraviga. Võib esineda seedetrakti verejooks. Raske mürgistuse tulemuseks võib olla hüpertensioon, äge neerupuudulikkus, maksafunktsiooni häire, respiratoorne depressioon, kooma, krampid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus. MSPVA-de terapeutiliste annuste manustamise puhul on registreeritud anafülaktoideid reaktsioone ning need võivad esineda ka pärast üleannustamist.

Pärast MSPVA-de üleannustamist tuleb patsiente ravida sümptomaatiliste ja toetavate ravimeetmete abil. Kliinilises uuringus tõestati meloksikaami kiirendatud eemaldamist kolestüramiini 4 g suukaudsete annustega, mida anti kolm korda ööpäevas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletikuvastased ained, oksikaamid.

ATC-kood: M01AC06

Meloksikaam on oksikaamide perekonna mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), millel on põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku alandav toime.

Meloksikaami põletikuvastane toime on tõestatud klassikaliste põletikumudelitega. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, ei ole tema täpne toimemehhanism teada. Siiski on vähemalt üks ühine toimimisviis, mis on omane kõigile MSPVA-dele (sh meloksikaamile): põletikumediaatoritena tuntud prostaglandiinide biosünteesi inhibeerimine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub täielikult pärast lihasesisest manustamist. Suhteline biosaadavus, võrreldes suukaudse manustamisviisiga, on peaaegu 100%-line. Seega üleminekul lihasesisest manustamisviisilt suukaudsele ei ole vaja annust kohandada. Pärast 15 mg lihasesisest süsti saabub umbes 1-6 tunni jooksul maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1,6 - 1,8 µg/ml.

Jaotumine

Meloksikaam seondub väga tugevasti plasmavalkude, eriti albumiiniga (99%). Meloksikaam tungib sünoviaalvedelikku, kus tema kontsentratsioon on ligikaudu pool plasmakontsentratsioonist. Jaotusruumala on väike, ligikaudu 11 l pärast lihasesisest või veenisest manustamist ning erineb indiviiditi 7...20% ulatuses. Jaotusruumala pärast meloksikaami korduvate suukaudsete annuste (7,5...15 mg) manustamist on umbes 16 l, kusjuures erinevuskoeffitsiendid on vahemikus 11...32%..

Biotransformatsioon

Meloksikaam teeb läbi ulatusliku biotransformatsiooni maksas.

Uriinis on kindlaks tehtud neli erinevat meloksikaami metaboliiti, mis on farmakoloogilise toimeteta. Peamine metaboliit 5'-karboksümeteloksikaam (60% annusest) moodustub oksüdatsiooni teel vahemetaboliidist 5'-hüdrosümetüülmeloksikaamist, mis samuti vähesel määral eritub (9 % annusest). *In vitro* uuringud on näidanud, et CYP2C9 omab sellel metabolismiteel olulist tähtsust, kuid isoensüüm CYP3A4 toetab seda vähesel määral. Kahe ülejäänud metaboliidi, mille proportsioon manustatud annusest on vastavalt 16% ja 4%, eritumine on seotud arvatavasti patsiendi peroksidaasi aktiivsusega.

Eliminatsioon

Meloksikaam eritub eeskätt metaboliitidena, mida leidub võrdses koguses nii uriinis kui väljaheites. Alla 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatuult väljaheitega, kuid uriinis on tuvastatud ainult algühendi jälgi.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset, lihasesisest ja veenisest manustamist on vahemikus 13...25 tundi. Totaalne plasmakliirens on pärast ühekordseid suukaudseid, veeniseseid või pärasoolekaudseid annuseid umbes 7...12 ml/min.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast suukaudset või lihasesisest meloksikaami terapeutiliste annuste 7,5...15 mg manustamist on aine farmakokineetika lineaarne.

Patsientide erigrupid

Maksa-/neerupuudulikkus

Meloksikaami farmakokineetikat ei mõjosta oluliselt ei maksa ega kerge või mõõdukas neerupuudulikkus. Mõõduka neerukahjustusega inimestel esines tunduvalt kiirem ravimi totaalne kliirens. Lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel täheldati vähenenud valguseonduvust. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse korral võib jaotusruumala suurenemine põhjustada sidumata meloksikaami kontsentratsiooni tõusu, mistõttu ööpäevast annust 7,5 mg ei tohi ületada (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Eakatel meestel täheldati samasuguseid keskmisi farmakokineetilisi parameetreid nagu noorematel meestel. Eakatel naispatsientidel täheldati suuremaid AUC väärtusi ja pikemaid eliminatsiooni poolväärtusaegu kui mõlemast soost noorematel inimestel. Eakatel inimestel on keskmine plasma kliirens tasakaalukontsentratsiooni korral veidi aeglasem kui noorematel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes leiti, et meloksikaami toksikoloogiline profiil on identne teistel MSPVA-del täheldatuga: seedetrakti haavandid ja erosioonid, renaalne papillinekroos kahel loomaliigil suurte annuste kroonilise manustamise korral.

Rottidega läbiviidud suukaudsed reproduktsiooniuringud näitasid ovulatsioonide vähenemist, implantatsioonide pärssimist ja embrüotoksilisi toimeid (resorptsioonide suurenemist) emale toksiliste annuste, vähemalt 1 mg/kg korral. Toksilisuse reproduktiivsusuuringutes rottide ja küülikutega ei ilmnenud teratogeensust suukaudsete annuste korral kuni 4 mg/kg rottidel ja 80 mg/kg küülikutel.

Kahjustavad annused ületasid kliinilise annuse (7,5...15 mg) 5- kuni 10-kordselt, kui arvestada mg/kg alusel (75 kg inimene). Samuti on kirjeldatud fetotoksilisi toimeid tiinuse lõpus nii nagu kõigi prostaglandiini sünteesi inhibiitorite korral. *In vitro* ega *in vivo* ei ole leitud mingeid tõendeid ühegi mutageense toime kohta. Hiirtel ega rottidel ei ole palju suuremate kui kliiniliste annuste korral leitud mingit kartsinogeensusriski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Meglumiin
Glükofurool
Pluronic F 68
Naatriumkloriid

Glütsiin
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Kuna võimalike kokkusobimatuste kohta andmed puuduvad, siis ei tohi seda ravimit teiste ravimitega ühte süstlasse võtta.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Valguse eest kaitsmiseks hoida sisepakend välispakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüüpi klaasist 1,5 ml ampull, 3 tk või 5 tk karbis

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Kasutada tohib ainult selget, ilma võõrosakesteta süstelahust. Ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

420403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

3.10/2003/28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013