

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mexolan 7,5 mg, tabletid

Mexolan 15 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami.

1 tablett sisaldab 15 mg meloksikaami.

INN. *Meloxicamum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Mexolan 7,5 mg

Abiaine: laktoos 40,85 mg (laktoosmonohüdraadina).

Mexolan 15 mg

Abiaine: laktoos 81,70 mg (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kahvatukollane, ümar tablett poolitusjoonega ühel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Osteoartroosi ägenemise lühiajaline sümptomaatiline ravi.
- Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaline sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Maksimaalne ööpäevane annus on 15 mg. Seda annust ei tohi ületada.

Ööpäevane annus tuleb sisse võtta üks kord päevas söögi ajal koos piisava koguse vedelikuga.

Osteoartroosi ägenemine

Tavaline annus on 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tablett või pool 15 mg tablettist). Vajadusel, kui paranemistähte ei ilmne, võib ööpäevast annust suurendada 15 mg-ni.

Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti või üks 15 mg tablett)

Eripopulatsioonid

Eakatel reumatoidartriidiga patsientidel on pikaajaliseks raviks soovitatav annus 7,5 mg ööpäevas.

Patsientidel, kellel on suurenenud oht kõrvaltoimete tekkeks, tuleb ravi alustada annusega 7,5 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimeid saab vähendada kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Erirühmad

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

Soovituslik annus reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaliseks raviks eakatel on 7,5 mg ööpäevas. Kõrvaltoimetest enim ohustatud patsiendid peavad alustama ravi annusega 7,5 mg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

Dialüüsravi saavatel raske neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi annus ületada 7,5 mg ööpäevas. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (st patsientidel kreatiini kliirensiga üle 25 ml/min) (dialüüsravi mittesaavate raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohaldada (vt lõik 4.3).

Lapsed ja noorukid

Mexolan'i ei tohi kasutada lastel ja alla 16-aastastel noorukitel.

4.3 Vastunäidustused

Raseduse kolmas trimester ja imetamine (vt lõik 4.6);

Lapsed ja alla 16-aasta vanused noorukid

Ülitundlikkus meloksikaami või ravimi ükskõik millise abiaine või teiste sarnase toimemehhanismiga ravimite [nt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d);

patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de eelneval kasutamisel tekkinud astmanähud, ninapolüübid, angioneurotiline ödeem või urtikaaria;

Aktiivne põletikuline soolehaigus (Crohni haigus või haavandiline koliit);

Anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;

Äge, hiljutine või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam haavandumise või verejooksu juhtu);

Raske maksapuudulikkus;

Raske neerupuudulikkus ilma dialüüsita;

Tserebrovaskulaarne verejooks või muud hemorraagiad;

Raske südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovimatuid kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2, ja allpool *Seedetrakti ja südameveresoone toimed*).

Ebapiisava toime ilmnemisel ei tohi ületada soovitatud maksimaalset päevaannust ega ravile lisada muud MSPVA-d, kuna sel juhul võib mürgistuse oht suureneda ning ravitoime ei ole tõestatud. Meloksikaami samaaegset kasutamist teiste MSPVA-dega, sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, tuleb vältida. Kui mõningate päevade möödudes paranemist ei toimu, tuleb raviplaani üle vaadata.

Anamneesis tuleb erilist tähelepanu pöörata igasugustele vihjetele ösofagiidile, gastriidile ja/või peptilistele haavanditele, kindlustamaks nende täieliku väljaravimise enne meloksikaam-ravi algust. Tuleb arvestada, et seda tüüpi anamneesisga patsientidel võib meloksikaam-ravi ajal tekkida retsidiiv.

Seedetrakti toimed

Seedetrakti veritsus, haavandid ja perforatsioon: seedetrakti veritsusi, haavandumisi või perforatsioone, mis võivad olla letaalsed, on esinenud kõigi MSPVA-dega ravi suvalises faasis kas koos hoiatavate sümptomitega või ilma ja vaatamata tõsiste seedetrakti häirete puudumisele või olemasolule anamneesis.

Seedetrakti veritsuse, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de suuremate annuste korral, haavandi anamneesisga patsientidel – eriti, kui sellega on kaasnenud verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3) – ning eakatel. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada kõige väiksema saada oleva annusega. Neil patsientidel ning samuti sellistel, kes vajavad samaaegselt aspiriini väikeseid annuseid või teisi seedetrakti tõenäolisi riske suurendavaid ravimeid (vt allpool ja 4.5), tuleb kaaluda kaitsvate preparaatidega (nt misoprostooli või prootonpumba inhibiitoritega) kombineeritud ravi vajadust.

Patsiendid, kel on anamneesis seedetrakti toksilisus – eriti eakad – peavad teatama kõigist ebaharilikest abdominaalsümptomitest (eriti seedetrakti veritsustest), iseäranis ravi algfaasis. Eriti ettevaatlik tuleb olla selliste patsientidega, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või veritsuse riski, nt suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nagu varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või antiagregandid, nagu aspiriin (vt lõik 4.5).

Kui meloksikaami kasutaval patsiendil tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravim ära jätta.

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), kuna nende seisund võib ägeneda (vt lõik 4.8).

Südame- ja ajuveresoonkonna toimed

Patsiendid, kel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, vajavad adekvaatset jälgimist ja nõuandeid, kuna seoses MSPVA-raviga on täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed on näidanud, et mõnede MSPVA-de kasutamise (eriti suurte annuste ja pikaajalise ravi korral) võib kaasneda arteriaalsete trombooside (nt müokardiinfarkti või insulti) riski väike suurenemine. Selle riski välistamiseks meloksikaami puhul on andmeid ebapiisavalt. Reguleerimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, diagnoositud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või ajuveresoonkonna haigusega patsiente tohib meloksikaamiga ravida ainult pärast põhjalikku kaalutlemist. Sarnaselt tuleb toimida enne pikemaajalise ravi alustamist südameveresoonkonna haiguse riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientide puhul.

Nahareaktsioonid

Meloksikaami kasutamisel on esinenud eluohtlikke nahareaktsioone - Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksiliste epidermise nekrolüüsi.

Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest neid tähelepanelikult jälgida. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermise nekrolüüsi kõrgeim tekkerisk on ravi esimestel nädalatel.

Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermise nekrolüüsi sümptomite või nähtude (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestakahjustusega) tekkimisel tuleb ravi meloksikaamiga kohe lõpetada.

Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermise nekrolüüsi parimad ravitulemused saadakse varajasel diagnoosimisel ning ravi kohesel katkestamisel. Parem prognoos on seotud ravi varajase katkestamisega.

Kui patsiendil tekkis meloksikaami kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermise nekrolüüs, ei tohi sellel patsiendil ravi meloksikaamiga taasalustada.

Maksa- ja neerufunktsiooni näitajad

Sarnaselt teiste MSPVA-de kasutamisele võivad ajutiselt tõusta seerumi transaminaaside aktiivsus, bilirubiini tase seerumis või teised maksafunktsiooni näitajad, samuti on täheldatud seerumi kreatiniini

taseme ja vere ureaalämmastiku tõusu ning teisi laboratoorseid muutusi. Enamusel juhtudel on need olnud väikesed ja mööduvad tõusud üle normi piiri. Kui aga mõni nimetatud muutustest osutub märkimisväärseks või püsivaks, tuleb meloksikaam-ravi lõpetada ja läbi viia vastavad uuringuid.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

Kuna MSPVA-d inhibeerivad renaalsete prostaglandiinide vasodilatoorseid omadusi, võivad nad glomerulaarse filtratsiooni vähendamise kaudu põhjustada funktsionaalset neerupuudulikkust. See kõrvaltoime on olemas annuse suurusel. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist soovitatakse diureesi ja neerufunktsiooni hoolikalt jälgida järgnevate riskifaktoritega patsientidel:

- eakad
- kaasuv ravi selliste ravimitega nagu ACE inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, sartaanid, diureetikumid (vt lõik 4.5)
- hüpovoleemia (sõltumata põhjusest)
- omandatud südamepuudulikkus
- neerupuudulikkus
- nefrootiline sündroom
- luupus-nefroopaatia
- raske maksafunktsiooni häire (albumiin seerumis <25 g/l või Child-Pugh' skoor ≥ 10).

Harvadel juhtudel võivad MSPVA-d põhjustada interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, neeru medulla nekroosi või nefrootilist sündroomi.

Hemodialüüsi saavatel neerupuudulikkuse terminaalsetes staadiumis patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (nt patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole vaja annust vähendada.

Naatrium, kaalium ja vedeliku kogunemine

Naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetus: seoses MSPVA-dega võib tekkida naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetus ning diureetikumide natriureetiliste toimete halvenemine. Lisaks võib esineda antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivse toime vähenemine (vt lõik 4.5). Selle tulemuseks võib tundlikel patsientidel olla tursete, südamepuudulikkuse või hüpertensiooni tekkimine või ägenemine. Seega tuleb riskipatsiente kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperkaleemia

Hüperkaleemiat võib soodustada suhkurtõbi või kaasuv ravi vere kaaliumitaset tõstvate ravimitega (vt lõik 4.5). Sellistel juhtudel tuleb vere kaaliumitaset regulaarselt jälgida.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimeid taluvad sageli halvemini eakad ning vaimselt või füüsiliselt nõrgestatud patsiendid, mistõttu neid tuleb hoolikalt jälgida. Nii nagu kõigi teiste MSPVA-de korral, vajavad erilist tähelepanu eakad patsiendid, kel tekib sageli neeru-, maksa- või südamefunktsiooni kahjustus. Eakatel patsientidel esineb MSPVA-de kõrvaltoimeid sagedamini, eriti seedetrakti veritsust ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda letaalselt (vt lõik 4.2).

Meloksikaam, nagu teisedki MSPVA-d, võib varjata nakkushaiguse sümptomeid.

Nagu ükskõik milline muu tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibeeriv ravim, võib ka meloksikaam kahjustada viljakust ega ole seetõttu soovitatav naistele, kes plaanivad rasestuda. Viljastumisraskustega naistel, kes on viljatuse uuringutel, tuleb kaaluda meloksikaami ärajätmist.

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised prostaglandiini sünteesi inhibiitorid (PSI), sh salitsülaadid (atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g/d)
PSI-de samaaegne manustamine võib suurendada sünergilise toime tõttu seedetrakti haavandumise ja verejooksu ohtu. Meloksikaami ei soovitata samaaegselt teiste PSI-dega kasutada (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidid

Seedetrakti haavandumise või veritsuse riski suurenemine (vt lõik 4.4)

Suukaudsed antikoagulandid

Veritsusohu tõus, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni inhibeerimisest ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustusest. MSPVA-de ja peroraalsete antikoagulantide samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

Sellise kombinatsiooni vältimatu vajadusel soovitatakse INR-i hoolikalt jälgida.

Trombolüütikumid ja antiagregandid

Seedetrakti veritsusohu tõus (vt lõik 4.4), mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni inhibeerimisest ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustusest.

Süsteemselt manustatud hepariin

Suurenenud risk veritsuse tekkeks.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)

Suurenenud risk seedetrakti veritsuse tekkeks (vt lõik 4.4).

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel kahjustatud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või neerufunktsiooni kahjustusega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või angiotensiin-II antagonisti manustamine koos tsüklooksügenaasi inhibiitoritega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sh ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiente tuleb adekvaatselt hüdreerida, vajadusel pärast kaasuva ravi alustamist ning hiljem perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni (vt ka lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt. beetablokaatorid)

Ravi MSPVA-dega võib vasodilateerivate prostaglandiinide inhibeerimise tõttu vähendada beetablokaatorite antihüpertensiivset toimet.

Tsüklosporiin

MSPVA-d võivad renaaalse prostaglandiini poolt vahendatud toimete kaudu suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. Kombineeritud ravi ajal tuleb määrata neerufunktsiooni näitajad. Soovitatav on neerufunktsiooni hoolikalt jälgida, eriti eakatel patsientidel.

Emakasisesed vahendid

On teateid, et MSPVA-d vähendavad emakasiseste vahendite efektiivsust. MSPVA-de emakasiseste vahendite efektiivsust vähendav toime vajab täiendavat tõestamist.

Farmakokineetilised koostoimed (meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale)

Liitium

On teateid, et MSPVA-d tõstavad liitiumi taset seerumis (liitiumi renalse eritumise vähenemise tõttu), mis võib jõuda toksiliste väärtusteni. Liitiumi ja MSPVA-de samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb liitiumi sisaldust plasmas hoolikalt kontrollida meloksikaamravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel.

Metotreksaat

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni, suurendades seega tema kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu ei soovitata metotreksaadi suuri annuseid (üle 15 mg nädalas) saavatel patsientidel samaaegselt MSPVA-sid kasutada (vt lõik 4.4).

Ka metotreksaadi väikeseid annuseid saavate patsientide puhul tuleb arvestada samaaegsel MSPVA-de kasutamisel koostoime ohu võimalusega, eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Sellise kombinatsiooni möödapääsmatul vajadusel tuleb vere vormelementide arvu ja neerufunktsiooni jälgida.

Tähelepanelik tuleb olla sellisel juhul, kui MSPVA ja metotreksaadi manustamise vahele ei jää rohkem kui 3 päeva, kuna siis võib metotreksaadi tase plasmas tõusta ning põhjustada toksilisuse suurenemist.

Ehkki samaaegne meloksikaamravi ei muuda oluliselt metotreksaadi (15 mg/nädalas) farmakokineetikat, tuleb arvestada, et MSPVA-d võivad suurendada metotreksaadi hematoloogilist toksilisust (vt eestpoolt) (vt lõik 4.8).

Meloksikaami ja ravimite, mis teadaolevalt inhibeerivad või metaboliseeritakse CYP2C9 ja/või CYP3A4 vahendusel, samaaegsel manustamisel tuleb arvestada võimaliku farmakokineetilise koostoimega.

Koostoimet diabeedivastaste ainetega ei saa välistada.

Farmakokineetilised koostoimed (teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale)

Kolestüramiin

Kolestüramiin katkestab meloksikaami enterohepaatilise tsirkulatsiooni, nii et tema kliirens suureneb 50% võrra ja poolväärtusaeg lüheneb kuni 13±3 tunnini, seega kiirendab meloksikaami eliminatsiooni.

See koostoime omab kliinilist tähtsust.

Antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiini manustamisel koos meloksikaamiga ei ole täheldatud kliinilise tähtsusega farmakokineetilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Meloksikaam on raseduse kolmanda trimestri ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Loomkatsetes olid embrüot surmanud annused suuremad kui inimesel kasutatakse.

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib rasedust ja/või embrüonaalset arengut kahjulikult mõjutada.

Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse varajases faasis võib põhjustada raseduse katkemise, südame väärarengute ja kõhuseinalõhestumuse ohu suurenemist. Kardiovaskulaarsete väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt kuni ligikaudu 1,5%-ni. See risk suureneb arvatavasti vastavalt annuse suurendamisele ja ravi pikendamisele. On ilmnenu, et loomadel põhjustab prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine implantatsioonieelsete ja –järgsete abortide sagenemist ning embrüonaalse suremuse tõusu. Lisaks on täheldatud loomadel, kellele on manustatud organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid, erinevate väärarengute, sh kardiovaskulaarsete, esinemissageduse tõusu. Raseduse esimesel ja teisel trimestril tohib meloksikaami võtta ainult siis,

kui see on vältimatu. Rasestuda plaanivatele naistele ja esimese ning teise rasedustrimestri ajal tuleb kasutada võimalikult väikest annust ja lühimat ravikestust.

Raseduse kolmandal trimestril kasutatuna võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos looteveevähesusega. emal ja vastsündinul raseduse lõpul:
- võimalikku veritsusaja pikenemist ja agregatsioonivastast toimet, mis võib ilmneda isegi väga väikeste annuste korral;
- emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tulemuseks võib olla sünnitustegevuse hilinemine või pikenemine.

Imetamine

Ehkki meloksikaami kohta puuduvad spetsiifilised uuringud, on teada, et MSPVA-d imenduvad rinnapiima. Seetõttu on meloksikaam vastunäidustatud imetavatele emadele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilisel profiilil ja registreeritud kõrvaltoimetel põhinevalt võib siiski arvata, et meloksikaam ei avalda või avaldab tühiseid toimeid nimetatud võimetele. Ometi, kui esinevad nägemishäired või unisus, peapööritus või muud kesknärvisüsteemi häired, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Üldine kirjeldus

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

Seoses MSPVA-de kasutamisega on täheldatud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on gastrointestinaalse olemusega. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti veritsus, mis võivad vahel lõppeda letaalselt, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on registreeritud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, aftooset stomatiiti, koliidi ägenemist ja Crohni tõbe (vt lõik 4.4). Väheha sagedusega on täheldatud gastriiti.

Alljärgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliinilistest uuringutest saadud vastavatest andmetest. Informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, mis hõlmasid 3750 patsienti, kellele manustati

suukaudselt ööpäevaseid meloksikaami annuseid 7,5 mg või 15 mg tablettide või kapslitena kuni 18 kuu jooksul (ravi keskmine kestus 127 päeva). Kaasa on arvatud need kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi vastavalt järgmisele jaotusele:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

b) Kõrvaltoimete tabel

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: Aneemia.

Aeg-ajalt: Muutused vere vormelementide arvus: leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos (vt lõik c).

Immuunsüsteemi häired

Harv: Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Psühhiaatrilised häired

Harv: Meeleoluhäired, unetus ja luupainajad.

Närvüsteemi häired

Sage: Pearinglus, peavalu.

Aeg-ajalt: Vertiigo, tinnitus, unisus.

Harv: Segasus, desorientatsioon.

Silma kahjustused

Harv: Nägemishäired, sh hägune nägemine, konjunktiviit.

Südame häired

Aeg-ajalt: Südamepekslemine.

Seoses MSPVA-ga on täheldatud südamepuudulikkust.

Vaskulaarsed häired

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: Ägedate astmahoogude tekke algus atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes eriti tundlikel isikutel.

Seedetrakti häired

Väga sage: düspepsia, iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, meteorism, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: Seedetrakti verejooks, seedetrakti haavandid, ösofagiit, stomatiit.

Harv: Seedetrakti perforatsioon, gastriit, koliit.

Seedetrakti veritsus, haavandid või perforatsioon võivad vahel olla raskekujulised ja eluohtlikud, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Harv: Hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Sügelus, lööve.

Aeg-ajalt: Urtikaaria.

Väga harv: täheldatud on raskekujulisi kõrvaltoimeid nahal nt Stevens -Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Naatriumi ja vee retentsioon, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Harv: Äge neerupuudulikkus riskifaktoritega patsientidel (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: Tursed, sh alajäsemete tursed.

Uuringud

Aeg-ajalt: Neerufunktsiooni uuringutulemuste muutused (nt kreatiniini või urea tõus), maksafunktsiooni uuringutulemuste muutused.

c) Teave, mis puudutab üksikuid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid
Meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

d) Kõrvaltoimed, mida ei ole seni täheldatud seoses selle ravimiga, kuid mis võivad tavaliselt esineda teiste selle rühma ravimite kasutamisel.

Orgaaniline neerukahjustus, mille tagajärjeks võib olla äge neerupuudulikkus: üksikjuhtudel on registreeritud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarset nekroosi, nefrootilist sündroomi ja papillinekroosi (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Pärast MSPVA ägedat üleannustamist esinevad sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja epigastriaalvaluga, mis taanduvad tavaliselt toetava raviga. Võib esineda seedetrakti verejooks. Raske mürgistuse tulemuseks võivad olla hüpertensioon, äge neerupuudulikkus, maksafunktsiooni häire, respiratoorne depressioon, kooma, krambid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus. Anafülaktoideid reaktioone on esinenud MSPVA-de terapeutilise kasutamise käigus ning see võib tekkida ka pärast üleannustamist.

Pärast MSPVA üleannustamist tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Kliinilistes uuringutes õnnestus ravim elimineerida kiirendatult, kui manustati suu kaudu kolestüramiini 4 g kolm korda ööpäevas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained.
ATC-kood: M01AC06

Meloksikaam on oksikaamide rühma kuuluv mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), millel on põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku alandav toime. Meloksikaami põletikuvastast toimet on demonstreeritud paljude põletikumudelite puhul. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, ei ole meloksikaami toimemehhanism täielikult selge. Ent toimemehhanism, mis on ühine kõigile MSPVA-dele (sh meloksikaamile), on põletikumediaatorite prostaglandiinide sünteesi pärssimine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, mida näitab tema suur biosaadavus (89%) pärast suukaudset (kapslid) manustamist. Tabletid, suukaudne suspensioon ja kapslid on bioekvivalentsed. Pärast meloksikaami ühekordset manustamist saabub keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas suspensiooni puhul 2 tunni jooksul ja tahke suukaudse ravimvormi (tabletid ja kapslid) puhul 5...6 tunni jooksul.

Korduva manustamise korral saabuvad tasakaalukontsentratsioonid 3 kuni 5 päeva jooksul. Manustamine üks kord ööpäevas tekitab vereplasmas sellise ravimi kontsentratsiooni, mis kõigub suhteliselt kitsastes piirides – 7,5 mg annuse korral 0,4...1,0 mikrogrammi/ml ja 15 mg annuse korral 0,8...2,0 mikrogrammi/ml (vastavalt tasakaalu C_{min} ja C_{max}). Maksimaalne meloksikaami kontsentratsioon plasmas tasakaaluseisundi korral saabub viie kuni kuue tunni jooksul vastavalt tableti, kapsli ja suukaudse suspensiooni korral. Rohkem kui üks aasta kestva pideva ravi tulemuseks on aine samasugune kontsentratsioon plasmas nagu siis, kui tasakaal on alles saavutatud. Söök ei muuda meloksikaami imendumise ulatust pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Meloksikaam seondub väga tugevasti plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga (99%). Meloksikaam tungib sünoviaalvedelikku, kus tema kontsentratsioon on ligikaudu pool plasmakontsentratsioonist. Jaotusruumala on väike, keskmiselt 11 liitrit. Inimestevaheline erinevus on suurusjärgus 30...40 %.

Biotransformatsioon

Meloksikaam transformeerub maksas suures ulatuses. Uriinis on tuvastatud neli erinevat meloksikaami metaboliiti, mis on kõik farmakoloogilise toimeteta. Peamine metaboliit 5'-karboksümeteloksikaam (60% annusest) moodustub oksüdatsiooni teel vahemetaboliidist 5'-hüdroksümetüülmeloksikaamist, mis samuti vähemal määral eritub (9% annusest). In vitro uuringud on näidanud, et CYP2C9 omab selles metabolismi tees suurt tähtsust, kusjuures sellele aitab vähemal määral kaasa ka isoensüüm CYP3A4. Peroksidaasi aktiivsusest sõltub tõenäoliselt kahe ülejäänud metaboliidi moodustumine, mis ulatuvad vastavalt 16% ja 4%-ni manustatud annusest.

Eritumine

Meloksikaam eritub valdavalt metaboliitidena võrdselt uriini ja väljaheitega. Alla 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatult väljaheitega, kusjuures uriinis leidub esialgselt ühendist ainult jälgi. Meloksikaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 20 tundi. Totaalne plasmakliirens on keskmiselt 8 ml/min.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutiliste annuste 7,5 mg ja 15 mg korral omab meloksikaam pärast suukaudset või lihasesisest manustamist lineaarseid farmakokineetikat.

Erirühmad

Maksa-/neerupuudulikkus

Maksa- ega kerge või mõõdukas neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse korral võib suurenenud jaotusruumala põhjustada kõrgemaid vaba meloksikaami kontsentratsioone, mistõttu ööpäevast annust 7,5 mg ei tohi ületada (vt lõik 4.2). Meloksikaami kasutamine on vastunäidustatud raske maksapuudulikkuse ja dialüüsita raske neerupuudulikkuse korral (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid

Keskmine plasmakliirens tasakaalukontsentratsiooni korral on eakatel patsientidel veidi madalam kui noorematel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes oli meloksikaami toksikoloogiline profiil võrreldav teiste MSPVA-dega: pärast suurte annuste pikaajalist manustamist täheldati kahel liigil seedetrakti haavandeid ja erosioone ning neeru papillinekroosi. Sõltuvalt loomaliigist olid maksimaalsed mittetoksilised annused 3...10 korda suuremad inimese terapeutilistest annustest.

Rottidega läbiviidud suukaudse reproduktsioonitoksilisuse uuringud on näidanud ovulatsioonide vähenemist ja implantatsioonide pärssimist ning embrüotoksilisi toimeid (suurenenud resorptsioon) emale toksiliste annuste (vähemalt 1 mg/kg) korral.

Uuritud annused ületasid kliinilise annuse (7,5...15 mg) 5...10-kordselt (mg/kg baasil) (75-kilogrammise

inimese puhul). Samuti on kirjeldatud fetotoksilisi toimeid tiinuse lõpul, mis on ühised kõigile prostaglandiinide sünteesi inhibiitoritele. In vitro ega in vivo ei ole avastatud mingeid tõendeid mutagenesest toimetest. Kliinilisest palju suuremate annuste korral ei ole hiirtel ega rottidel avastatud

mingit kartsinogeensuse riski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mexolan 7,5 mg:

maisitärklis,
eelželatiniseerituditärklis,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
naatriumtsitraat,
laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
magneesiumstearaat.

Mexolan 15 mg:

maisitärklis,
eelželatiniseerituditärklis,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
naatriumtsitraat,
laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiinium blisterpakend
Mexolan 7,5 mg: 30 või 50 tabletti
Mexolan 15 mg: 10 või 30 tabletti
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma Ges. m. b. H.
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Mexolan 7,5 mg: 525606

Mexolan 15 mg: 525706

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

20.10.2006/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014