

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meloxicam-ratiopharm 7,5 mg, tabletid

Meloxicam-ratiopharm 15 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meloxicam-ratiopharm 7,5 mg, tabletid

Üks tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami

Üks tablett sisaldab 43 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

Meloxicam-ratiopharm 15 mg, tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg meloksikaami

Üks tablett sisaldab 86 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollane ümmargune tablett poolitusjoonega ühel küljel, teine külg on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Osteoartriooni ägenemiste lühiajaline sümptomaatiline ravi.
- Reumatoidartriidi või anküloseeriva spondüliidi pikaajaline sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

7,5 mg

- Osteoartriooni ägenemine: 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tablett).

Vajadusel, kui paranemisenähte ei ilmne, võib annust suurendada 15 mg-ni ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti).

- Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti) (vt ka "Erirühmad").

Vastavalt ravivastusele võib annust vähendada kuni 7,5 mg-ni ööpäevas (üks 7,5 mg tablett).

15 mg

- Osteoartriooni ägenemine: 7,5 mg ööpäevas (pool 15 mg tabletti).

Vajadusel, kui paranemisenähte ei ilmne, võib annust suurendada 15 mg-ni ööpäevas (üks 15 mg tablett).

- Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (üks 15 mg tablett) (vt ka "Erirühmad").

Vastavalt ravivastusele võib annust vähendada kuni 7,5 mg-ni ööpäevas (pool 15 mg tabletti).

ÄRGE ÜLETAGE ANNUST 15 mg ööpäevas.

Ööpäevane koguanus tuleb manustada ühe üksikannusena söögi ajal, juues peale vett või muud jooki.

Kõrvaltoimeid saab vähendada kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.4).

Regulaarselt tuleb üle hinnata patsiendi sümptomite leevendamise vajadust ja ravivastust, eriti osteoartriidiga patsientidel.

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 kreatiniini kliirensiga üle 25 ml/min) (dialüüsravi mittesaavate raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3.).

Lapsed

Meloksikaam on alla 16-aastastele lastele ja noorukitele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimit on saadaval ka teistes, rohkem sobivates tugevustes.

4.3 Vastunäidustused

Ravim on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Alla 16-aastased lapsed ja noorukid.
- Ülitundlikkus meloksikaami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või ülitundlikkus sarnase toimega ravimite, nt MSPVA-de (mittesteroidsed põletikuvastased ained), aspiriini suhtes. Meloksikaami ei tohi ordneerida patsientidele, kel on pärast aspiriini või teiste MSPVA-de manustamist esinenud astma sümptomeid, ninapolüüpe, angioneurootilist turset või urtikaariat.
- Anamneesis eelneva MSPVA-raviga seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.
- Aktiivne või anamneesis retsidiiveruv peptiline haavand või verejooks (kaks või enam selgelt väljendunud tõestatud haavandumise või verejooksu episoodi).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus.
- Dialüüsravita raske neerupuudulikkus.
- Seedetrakti verejooks, anamneesis tserebrovaskulaarne verejooks või muud veritsushäired.
- 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 südameveresoonkonna toimed*).

Ebapiisava ravitoime korral ei tohi ületada soovitatavat maksimaalset ööpäevast annust ega lisada ravile ühtegi täiendavat MSPVA-d, sest see võib suurendada toksilisust, kuid ei pruugi parandada ravitulemust. Meloksikaami kasutamist koos MSPVA-de, sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega tuleb vältida.

Meloksikaam ei sobi nende patsientide raviks, kellel on vajadus leevendada akuutset valu.

Kui seisundi paranemist ei saavutata mõne päeva jooksul, tuleb ravist saadavat kliinilist kasu uuesti hinnata.

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 retsiidiiv.

Seedetrakti toimed

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 see tüsistus verejooksu või perforatsiooniga (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 protonpumba inhibiitoritega) kombineeritud ravi vajadust.

Patsiendid, kel on anamneesis seedetrakti toksilisus – eriti eakad – peavad teatama kõigist ebaharilikest abdominaalsümptomitest (eriti seedetrakti veritsustest), iseäranis ravi algfaasis.

Ettevaatus on soovitatav selliste patsientidega, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või veritsuse riski, nt suukaudsed kortikosteroidid, hepariin (kuratiivse või geriaatrilise ravina), antikoagulandid nagu varfariin või muud mittesteroidsed põletikuvastased ained, sh atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes (≥ 1 g üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase koguannusena), 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.

Ettevaatlik tuleb olla MSPVA-de manustamisega patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), sest need haigused võivad 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.

Riskirühma patsientidel on soovitatav vererõhu ravieelne kontroll ja eriti tähtis on vererõhu kliiniline jälgimine meloksikaamravi alustamisel.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed on näidanud, et mõnede MSPVA-de, sh meloksikaami kasutamisega (eriti suurte annuste ja pikaajalise ravi korral) võib kaasneda arteriaalsete trombooside (nt müokardiinfarkti või insult) riski väike suurenemine. Selle riski välistamiseks meloksikaami puhul on andmeid ebapiisavalt.

Reguleerimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, diagnoositud südame isheemiatõve, perifeersetes arterites 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

MSPVA-dega, sh oksikaamidega on teada võimalike raskete nahareaktsioonide ja tõsiste eluohtlike ülitundlikkusreaktsioonide (nt anafülaktilised reaktsioonid) tekkest. Meloksikaami kasutamisel on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest - Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), eksfoliatiivsest dermatiidist ja toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN).

Patsiente tuleb teavitada vastavatest nähtudest ja sümptomitest ning jälgida neid hoolikalt nahareaktsioonide suhtes. Risk SJS või TEN tekkeks on suurim esimestel ravikuudel.

Kui tekivad SJS, eksfoliatiivse dermatiidi või TEN nähud ja sümptomid (nt progresseeruv nahalööve, tihti koos villide tekke või limaskestas leesionidega) või muud ülitundlikkuse nähud, tuleb ravi meloksikaamiga lõpetada.

SJS, eksfoliatiivse dermatiidi ja TEN ravis annab parima tulemuse varajane diagnoosimine ja kõigi kahtlusosaluste ravimite kohene ärajätmine. Kiire ravi lõpetamine annab parema prognoosi.

Kui patsiendil on meloksikaami kasutamise ajal kujunenud SJS, eksfoliatiivne dermatiit või TEN, ei tohi ta meloksikaami enam kunagi manustada. Meloksikaami kasutamine tuleb lõpetada nahalööbe, limaskestas kahjustuse või mõne muu ülitundlikkuse sümptomi esmasel ilmnemisel.

Neeru- ja maksafunktsiooni parameetrid

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 uuringud.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

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

- eakad
- kaasuv ravi selliste ravimitega nagu AKE inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, sartaanid, diureetikumid (vt lõik 4.5)
- hüповoleemia (sõltumata põhjusest)
- südame paispuudulikkus
- 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 medullaarset nekroosi või nefrootilist sündroomi.

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega dialüüsravi saavatel patsientidel ei tohi meloksikaami annus olla suurem kui 7,5 mg. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annust vaja vähendada (st patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min).

Naatriumi, kaaliumi ja vee retentsioon

MSPVA-de kasutamisel võib areneda naatriumi, kaaliumi ja vee retentsioon organismis koos diureetikumide natriureetilise toime muutustega. Lisaks võib väheneda vererõhuravimite vererõhku langetav toime (vt lõik 4.5). Seega võib meloksikaam tundlikel patsientidel põhjustada või süvendada turseid, südamepuudulikkust või hüpertensiooni. Seetõttu on hädavajalik riskipatsientide kliiniline jälgimine (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

Eakad, halva tervisega või nõrgestatud isikud taluvad kõrvaltoimeid tihti halvemini, mistõttu neid on vaja hoolikalt jälgida. Sarnaselt teistele MSPVA-dele on eriline ettevaatus vajalik eakate puhul, kelle neeru-, maksa- ja südamefunktsioon on sageli kahjustunud.

Eakate seas on MSPVA-de kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud, eriti seedetrakti verejooksud ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

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

Meloksikaami, nagu ka kõigi teiste teadaolevalt tsüklooksügenaaside/prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite kasutamine võib kahjustada fertiilsust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes püüavad rasestuda. Naistel, kel esineb raskusi rasestumisega või kellel viiakse läbi viljatusuuringuid, 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 mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas
Teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, sh põletikuvastastes annustes atsetüülsalitsüülhappega (≥ 1 g ühekordse annusena või ≥ 3 g ööpäevase koguannusena) kombineerimine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), kuna sünergistliku toime tõttu võib suureneda seedetrakti haavandite ja verejooksu riski.

Kortikosteroidid (nt glükokortikoidid)

Samaaegne kasutamine kortikosteroididega nõuab ettevaatust suurenenud riski tõttu verejooksude või seedetrakti haavandite tekkeks.

Antikoagulandid või hepariin kuratiivsetes annustes või geriaatrilises ravis

Oluliselt suurem risk verejooksude tekkeks, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni pärssimisest ja seedetrakti limaskestast kahjustusest. MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nt varfariin, toimeid

(vt lõik 4.4). MSPVA-de ja peroraalsete antikoagulantide või hepariini kuratiivsete või geriaatriliste annuste samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

Ka juhul kui hepariini kasutatakse muudel asjaoludel, on vajalik ettevaatus seoses suurenenud riskiga verejooksu tekkeks.

Sellise kombinatsiooni vältimatu vajadusel soovitatakse INR-i hoolikalt jälgida.

Trombolüütikumid ja antiagregandid

Risk seedetrakti verejooksude tekkeks, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni pärssimisest ja seedetrakti limaskestast kahjustusest.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

Seedetrakti veritsusohu tõus.

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 antagonistide manustamine koos tsüklo-oksügenaasi 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.

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takrolimus)

MSPVA-d võivad renaalse prostaglandiini poolt vahendatud toimete kaudu suurendada kaltsineuriini inhibiitorite 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.

Varasemalt on teatatud emakasiseste vahendite toime vähenemisest, kuid see vajab veel täiendavat kinnitust.

Farmakokineetilised koostoimed (meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale)

Liitium

On teateid, et MSPVA-d tõstavad liitiumi taset seerumis (liitiumi renaalse 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).

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

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 ilmnunud, 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 ei tohi meloksikaami kasutada, kui see pole tungivalt vajalik. Kui meloksikaami kasutatakse naisel, kes püüab rasestuda, või raseduse esimesel või teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike

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.

Seega on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Ehkki meloksikaami kohta puuduvad spetsiifilised uuringud, on teada, et MSPVA-d imenduvad rinnapiima. Seetõttu ei ole meloksikaami soovitatav manustada imetavatele emadele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise 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 käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute ja epidemioloogiliste andmete alusel võib mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pika-ajalisel ravil) olla seotud arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt müokardiinfarkt või insult) veidi suurenenud riskiga (vt lõik 4.4).

Seoses MSPVA-raviga on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seedetrakti päritolu. Esineda võivad seedehaavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mõnikord fataalsed, eriti eakatel (vt lõik 4.4). Pärast ravimi manustamist on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, meteorismist, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Gastriiti on esinenud harvem.

Alljärgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimete teadetel, mis saadi 27 kliinilisest uuringust ravi kestusega vähemalt 14 päeva. Info aluseks on kliinilised uuringud 15 197 patsiendil, kes said raviks meloksikaami tablette või kapsleid ööpäevastes suukaudsetes annustes 7,5...15 mg kuni ühe aasta jooksul.

Kaasa on arvatud need kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$, sh üksikjuhud), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Aneemia.

Harv: Muutused vere vormelementide arvus (sh valgeverevalemis), leukopeenia, trombotsütopeenia.

Väga harvadel juhtudel on teatatud agranulotsütoosist (vt alalõik „Teave, mis puudutab üksikuid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid“).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: Allergilised reaktsioonid, välja arvatud anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid.

Teadmata: Anafülaktiline reaktsioon/anafülaktoidne reaktsioon.

Psühhiaatrilised häired

Harv: Meeleoluhäired, unetus ja luupainajad.

Teadmata: Segasusseisund, düsorienteeritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: Tasakaalutuse tunne, peavalu.

Aeg-ajalt: Pearinglus, unisus, uimasus.

Silma kahjustused

Harv: Nägemishäired, sh hägune nägemine, konjunktiviit.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: Peapööritus.

Harv: Tinnitus.

Südame häired

Harv: Südamepekslemine.

MSPVA raviga seoses on teatatud südamepuudulikkusest.

Vaskulaarsed häired

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: Astmahoogude teke atsetüülalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes tundlikel isikutel.

Seedetrakti häired

Väga sage: Düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, meteorism, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: Varjatud või makroskoopiline seedetrakti verejooks, stomatiit, gastriit, röhitsused.

Harv: Koliit, seedetrakti haavand, ösofagiit.

Väga harv: Seedetrakti perforatsioon.

Seedetrakti verejooks, haavandid või perforatsioon võivad vahel olla raskekujulised ning põhjustada surma, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni häired (nt transaminaaside või bilirubiini aktiivsuse tõus).

Väga harv: Hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: Angioödeem, kihelus, lööve.

Harv: Rasked nahareaktsioonid (SCAR-d): teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN) (vt lõik 4.4); urtikaaria

Väga harv: Bulloosne dermatiit, multiformne erüteem.

Teadmata: Valgustundlikkusreaktsioon.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Naatriumi ja vee retentsioon, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), neerufunktsiooni analüüside kõrvalekalded (seerumi kreatiniini ja/või seerumi urea taseme tõus).

Väga harv: Äge funktsionaalne neerupuudulikkus, eriti riskifaktoritega patsientidel (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: Tursed, sh alajäsemete tursed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teave, mis puudutab üksikuid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid

Meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel täheldatud agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

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: väga harva on registreeritud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarset nekroosi, nefrootilist sündroomi ja papillinekroosi (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Pärast ägedat MSPVA 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, oksikaamid.
ATC-kood: M01AC06

Meloksikaam on oksikaamide rühma mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), millel on põletikuvastased, valuvastased ja palavikku alandavad omadused.

Meloksikaami põletikuvastane aktiivsus on tõestatud klassikalistes põletikumudelites. Nii nagu teiste MSPVA-de puhul, on ka meloksikaami täpne toimemehhanism teadmata. Siiski on teada vähemalt üks kõigile MSPVA-dele (sh ka meloksikaamile) ühine toimemehhanism: teadaolevate põletikumediaatorite, prostaglandiinide, biosünteesi inhibeerimine.

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 sünoviaalvedelikkusse, 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'-karboksümetoksikaam (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 lineaarset farmakokineetikat.

Erirühmad

Maksa-/neerupuudulikkus

Maksa- ega kerge või mõõdukas neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikal. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse korral võib suurenenud jaotusruumala põhjustada kõrgemaid vaba meloksikaami kontsentratsioone, mistõttu ööpäevast annust 7,5 mg ei tohi ületada (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes ilmnes, et meloksikaami toksikoloogiline profiil on samasugune nagu teistel MSPVA-del: kahel loomaliigil esinesid pärast suurte annuste korduvat manustamist seedetrakti haavandid ja erosioonid ning neerude papillinekroos.

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. Rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei näidanud teratogeensust suukaudsete annuste korral rottidel kuni 4 mg/kg ja küülikutel kuni 80 mg/kg.

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 mutageensetest toimetest. Kliinilisest palju suuremate annuste korral ei ole hiirtel ega rottidel avastatud mingit kartsinogeensuse riski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Preželatiniseeritud (maisi)itärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Laktoosmonohüdraat
Naatriumsitraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumblister
Pakendi suurused:
7,5 mg: 10, 20, 30, 50, 100 tabletti.
15 mg: 10, 20, 30, 50, 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3,
89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

7,5 mg: 619409
15 mg: 619509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013