

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MELOXISTAD, 7,5 mg tabletid

MELOXISTAD, 15 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MELOXISTAD, 7,5 mg tabletid:

Üks tablett sisaldab: 7,5 mg meloksikaami

Teadaolevat toimet omavad abiained:

7,5 mg tabletid sisaldavad 40,85 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

MELOXISTAD, 15 mg tabletid:

Üks tablett sisaldab: 15 mg meloksikaami

Teadaolevat toimet omavad abiained:

15 mg tabletid sisaldavad 81,70 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollane, lame, längus nurkadega tablett, ühel küljel poolitusjoon, teine külg sile.

MELOXISTAD, 7,5 mg tabletid:

Poolitusjoon ei ole tableti jagamiseks võrdseteks osadeks, vaid üksnes purustamise hõlbustamiseks, et tabletti oleks lihtsam neelata.

MELOXISTAD, 15 mg tabletid:

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Osteoartroosi ägenemiste lühiajaline sümptomaatiline ravi.
- Anküloseeriva spondüliidi või reumatoidartriidi pikaajaline sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks

##### **7,5 mg tabletid:**

- Osteoartroosi ägenemised: 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tablett). Ravitulemuse puudumisel võib vajadusel annust suurendada kuni 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti).
- Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti). (Vt ka Eripopulatsioonid).

Ravitulemusest lähtuvalt võib annust vähendada kuni 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tabletti).

#### **15 mg tabletid:**

- Osteoartriooni ägenemised: 7,5 mg ööpäevas (pool 15 mg tabletti). Ravitulemuse puudumisel võib vajadusel annust suurendada kuni 15 mg ööpäevas (üks 15 mg tabletti).

- Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (üks 15 mg tabletti).

(Vt ka Eripopulatsioonid).

Ravitulemusest lähtuvalt võib annust vähendada kuni 7,5 mg ööpäevas (pool 15 mg tabletti).

**ÄRGE ÜLETAGE ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.**

Ööpäevane koguannus 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.

#### Eripopulatsioonid

##### 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 või keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada (st patsientidel kreatiiniini kliirensiga üle 25 ml/min). (Dialüüsravi mittesaavate raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3).

##### Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge või keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada. (Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3.)

##### Lapsed

Meloxistad 7,5 mg/15 mg ei tohi kasutada alla 16-aastastel lastel.

### **4.3 Vastunäidustused**

See ravim on vastunäidustatud järgmistes olukordades:

- raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6);
- alla 16-aastased lapsed ja noorukid;
- ülitundlikkus meloksikaami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või ülitundlikkus sarnase toimega ravimite, nt MSPVA-de, ASA (atsetüülsalitsüülhappe) suhtes. Meloksikaami ei tohi ordineerida patsientidele, kellel on pärast ASA 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 retsidiveeruv peptiline haavand või verejooks (kaks või enam selgelt väljendunud tõestatud haavandumise või verejooksu episoodi);
- raske maksafunktsiooni kahjustus;
- dialüüsravita raske neerupuudulikkus;
- verejooks seedeelunditest, anamneesis tserebrovaskulaarne verejooks või muud veritsushäired;
- raske südamepuudulikkus.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2, ja allpool *seedetrakti ja kardiovaskulaarsed riskid*).

Ebapiisava ravitoime korral ei tohi maksimaalset soovituslikku ööpäevast annust ületada, samuti ei tohi täiendavat MSPVA-d ravile lisada, kuna see võib suurendada toksilisust, kusjuures terapeutiline kasu ei ole tõestatud. Tuleb vältida meloksikaami samaaegset kasutamist teiste MSPVA-dega, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega.

Meloksikaami toime avaldub aeglaselt, mida tuleb arvesse võtta juhul, kui valust on vaja kiiresti vabaneda.

Kui olukord mitme päeva pärast ei parane, tuleb ravi 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 retsidiiv.

### ***Seedetrakti toimed***

Kõigi MSPVA-dega on ravi suvalises faasis täheldatud seedetrakti verejooksu, haavandeid või perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga, ja millega võivad, kuid ei pruugi kaasneda hoiatavad sümptomid või tõsised seedetrakti seisundid 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 ASA väikeseid annuseid või teisi seedetrakti tõenäolisi riske suurendavaid ravimeid (vt allpool ja 4.5), tuleb kaaluda kaitsvate preparaatidega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) kombineeritud ravi vajadust.

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

Eriti ettevaatlik tuleb olla selliste patsientidega, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või veritsuse riski, nt hepariin raviannusena või manustamisel eakatele, suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid nagu varfariin, teised mittesteroidsed põletikuvastased ained, sh atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastaste annustena ( $\geq 1$  g üksikannusena või  $\geq 3$  g ööpäevase koguanusena) (vt lõik 4.5), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või antiagregandid (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 need seisundid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Seedetrakti sümptomitega või anamneesis seedetrakti haigusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida seedehäirete ja eriti seedetrakti veritsuse osas.

### ***Südame- ja ajuveresoonekonna 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.

Riskipatsientidel soovitatakse enne ravi ja eriti meloksikaamravi alustamisel vererõhu kliinilist jälgimist.

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 ajuinfarkti) 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.

#### ***Tõsised nahareaktsioonid/ülitundlikkusreaktsioonid***

On teada, et MSPVA-de, sh oksikaamide kasutamisel võivad esineda rasked nahareaktsioonid ning tõsised eluohtlikud ülitundlikkusreaktsioonid (st anafülaktilised reaktsioonid) (vt lõik 4.8).

Meloksikaami kasutamisel on täheldatud eluohtlikke nahareaktsioone, eksfoliativset dermatiiti, Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilist epidermise nekrolüüsi (TEN).

Patsiente tuleb nõustada ning hoolikalt jälgida nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite osas. SJS või TEN esinemise kõrgeim risk on ravi esimestel nädalatel.

SJS või TEN sümptomite (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestast kahjustustega) või mis tahes muu ülitundlikkuse tunnuse esinemisel tuleb meloksikaami-ravi katkestada.

Parimaid tulemusi SJS ja TEN ravis saadakse varajasel diagnoosimisel ja igasuguse kahtlusaluse ravimi kohesel ärajätmisel. Ravimi varajase ärajätmisega kaasneb parem prognoos.

Kui patsiendil on tekkinud SJS või TEN meloksikaami kasutamisega, ei tohi sellel patsiendil meloksikaami-ravi enam kunagi taasalustada.

#### ***Maksa- ja neerufunktsiooni parameetrid***

Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, on aeg-ajalt täheldatud seerumi transaminaaside taseme, seerumi bilirubiini taseme või teiste maksafunktsiooni parameetrite tõuse, kuid ka seerumi kreatiniini ja vere uurealämmastiku tõuse jm laboratoorseid häireid. Enamus neist juhtudest olid mööduvad ja kerged kõrvalekalded. Kui mõni neist kõrvalekalletest osutub tähendusrikkaks või püsivaks, tuleb meloksikaam ära jätta ning läbi viia adekvaatsed 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 järgnevate riskifaktoritega patsientidel diureesi ja neerufunktsiooni hoolikalt jälgida:

- eakad
- kaasuv ravi selliste ravimitega nagu AKE inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, sartaanid, diureetikumid (vt lõik 4.5)
- hüповoleemia (hoolimata põhjustest)
- südame paispuudulikkus
- neerupuudulikkus
- nefrootiline sündroom
- luupus-nefroopaatia
- raske maksafunktsiooni häire (albumiin seerumis  $<25$  g/l või Child-Pugh' skoor  $\geq 10$ ).

Harvadel juhtudel võivad MSPVA-d põhjustada interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, neerusäsi nekroosi ja nefrootilist sündroomi.

Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus olla suurem kui 7,5 mg. Kerge või mööduka neerukahjustusega patsientidel (st patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik.

#### ***Naatriumi-, kaaliumi- ja vedelikupeetus***

MSPVA-d võivad esile kutsuda naatriumi-, kaaliumi- ja vedelikupeetust ning kahjustada diureetikumide natriureetilist toimet. Lisaks võib väheneda antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivne toime (vt lõik 4.5). Selle tulemusel võivad tundlikel patsientidel tekkida või ägeneda tursed, südamepuudulikkus või hüpertensioon. Seega on riskipatsiente vaja 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 lõigud 4.2 ja 4.8).

Meloksikaam, nagu teisedki MSPVA-d, võib varjata kaasuva infektsiooni sümptomeid.

Meloksikaami kasutamine, nagu ka teised teadaolevalt tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi inhibeerivad ravimid, võib kahjustada fertiilsust ning seda ei soovitata rasestumist plaanivatele naistele (vt lõik 4.6). Naiste puhul, kellel on raskusi rasestumisega või kel viiakse läbi viljatuse uuringuid, tuleb kaalutleda 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**

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutega.

### ***Farmakodünaamilised koostoimed***

*Teised MSPVA-d, k.a. salitsülaadid (atsetüülsalitsüülhape  $\geq 3$  /ööpäevas) ja selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid:*

Rohkem kui ühe MSPVA samaaegne manustamine võib suurendada sünergilise toime tõttu mao-sooletrakti haavandumise ja verejooksu ohtu. Meloksikaami ei soovitata kasutada samaaegselt teiste MSPVA-dega, sh atsetüülsalitsüülhappega põletikuvastaste annustena ( $\geq 1$  g üksikannusena või  $\geq 3$  g ööpäevase kogunusena) (vt lõik 4.4).

*Kortikosteroidid (nt glükokortikoidid):*

Samaaegsel kasutamisel kortikosteroididega tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb verejooksu ja seedetrakti haavandumise kõrgem risk (vt lõik 4.4).

*Antikoagulandid või hepariin, manustatuna eakatele või raviannustena:*

Tunduvalt suurenes verejooksu risk, mis oli tingitud trombotsüütide funktsiooni pärssimisest ning gastroduodenaalse limaskesta kahjustusest. MSPVA-d võivad soodustada antikoagulantide, nt varfariini, toimeid (vt lõik 4.4). MSPVA-de ja antikoagulantide või hepariini, manustatuna eakatele või raviannustena, samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

Hepariini kasutamise ülejäänud juhtudel tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb kõrgem verejooksu risk. Sellise kombinatsiooni vältimatu vajadusel soovitatakse INR-i hoolikalt jälgida.

*Trombolüütikumid ja antiagregandid:*

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

*Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)*

Seedetrakti veritsuste riski 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 antagonisti 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 lõik 4.4).

#### *Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beetablokaatorid)*

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

#### *Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus):*

MSPVA-d võivad prostaglandiini poolt vahendatud toimete kaudu suurendada kaltsineuriini inhibiitorite nefrotoksilisust. Nende ravimite samaaegsel manustamisel tuleb neerufunktsiooni jälgida. Soovitav on neerufunktsiooni hoolikalt jälgida, eriti eakatel patsientidel.

#### *Emakasisesed spiraalid*

On teateid, et MSPVA-d vähendavad emakasiseste spiraalide efektiivsust.

Varasemast on teateid, et MSPVA-d vähendavad emakasiseste spiraalide efektiivsust, kuid see vajab täiendavat kinnitamist.

#### ***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 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 neerupuudulikkusega 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 ilmnud, 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, välja arvatud tungiva vajaduse korral. Kui meloksikaami kasutab naine, kes plaanib rasestumist või raseduse esimesel või teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid võivad kasutamisel raseduse kolmandal trimestril põhjustada lootel järgmisi ohte:

- kardiopulmonaalne toksilisus (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon).
- neerufunktsiooni häire, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks ja looteveevähesuseks.

emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:

- veritsusaja võimalik pikenemine, agregatsioonivastane toime, mis võib ilmned a isegi väga väikeste annuste korral.
- emaka kontraktsioonide pärssimine, mille tulemuseks võib olla sünnitustegevuse hiline mine või pikenemine.

### Imetamine

Ehkki meloksikaami kohta puuduvad spetsiifilised uuringud, on teada, et MSPVA-d imenduvad rinnapiima. Seetõttu ei soovitata meloksikaami manustada imetavatel emadel.

## **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, unisus, peapööritus või muud kesknärvisüsteemi häired, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### **a) Üldine kirjeldus**

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed on näidanud, et mõnede MSPVA-de kasutamisega (eriti suurte annuste ja pikaajalise ravi korral) võib kaasne da arteriaalsete tromboosjuhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) riski väike tõus (vt lõik 4.4).

Seoses MSPVA-raviga on täheldatud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seedetrakti puutuvad. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, vahel letaalse lõppega, eriti eakatel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, aftooset stomatiiti ning koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Alljärgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad 27 kliinilisest uuringust (ravi kestus vähemalt 14 päeva) saadud vastavatel tähelepanekutel. Informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, mis hõlmasid 15 197 patsienti, kellele manustati suukaudselt ööpäevaseid meloksikaami annuseid 7,5 või 15 mg tablettide või kapslitena kuni 1-aastase perioodi jooksul.

Kaasa on arvatud need kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi vastavalt järgmisele jaotusele:

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

## **b) Kõrvaltoimete loetelu**

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: Aneemia

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

Väga harv: teatatud on agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik c)

### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: Allergilised reaktsioonid, v.a anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid

Teadmata: Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid

### Psühhiaatrilised häired

Harv: Meeleolu häired, unetus, 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: Peapööritus

Harv: Tinnitus

### Südame häired

Harv: Südamepekslemine

Seoses MSPVA-raviga on täheldatud südamepuudulikkust

### Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: Vererõhu tõus (vt lõik 4.4), nahaõhetus, südameveresoonekonna trombembooliad, ajuveresoonekonna trombembooliad

Teadmata: Perifeersete veenide tromboosid

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: Astma ASA-le või teistele MSPVA-dele allergilistel inimestel

Teadmata: Kopsu eosinofiilia

### Seedetrakti häired

Väga sage: Düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, meteorism, kõhulahtisus, kerge seedetrakti verekaotus, mis võib väga harvadel juhtudel põhjustada aneemiat

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

Harv: Peptilised haavandid, ösofagiit, koliit

Väga harv: Seedetrakti perforatsioon

Teadmata: Pankreatiit



Seedetrakti verejooks, haavandumine või perforatsioon võivad mõnikord olla raskekujulised ja potentsiaalselt letaalse lõppega, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni häire (nt transaminaaside aktiivsuse või bilirubiini tõus)  
Väga harv: Hepatiit

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: Angioödeem, sügelus, lööve  
Harv: Urtikaaria  
Rasked naha kõrvaltoimed (RNKT-d): on täheldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilist epidermise nekrolüüsi (TEN) (vt lõik 4.4)  
Väga harv: Bulloosne dermatiit, multiformne erüteem  
Teadmata: Valgustundlikkusreaktsioonid

#### Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Naatriumi ja vee retentsioon, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), ebanormaalne neerufunktsiooni test (kreatiniini ja/või urea tõus seerumis)  
Väga harv: Äge neerupuudulikkus, eriti riskifaktoritega patsientidel (vt lõik 4.4)

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: Tursed, sh alajäsemete tursed.

#### ***c) Informatsioon, mis iseloomustab individuaalseid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid***

Meloksikaami jt potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on väga harva täheldatud agranulotsütoosi juhtusid (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: väga harvadel juhtudel on registreeritud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarset nekroosi, nefrootilist sündroomi ja papillinekroosi (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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **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, krampid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus. Anafülaksiat 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 ravim (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 meloksikaamidele) ühine toimemehhanism: teadaolevate põletikumediaatorite prostaglandiinide biosünteesi inhibeerimine.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, mida näitab tema suur biosaadavus (89%) pärast suukaudset (kapsli) manustamist. Tabletid, suspensioon ja suposiidid on kapslitega bioekvivalentsed.

Pärast meloksikaami ühekordset manustamist saabub keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmal suspensiooni puhul 2 tunni jooksul ja tahke suukaudse ravimvormi (tablettide või kapslite) 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 plasmal 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 plasmal 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 ka 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'-hüdrosümetüülmeloksikaamist, 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 esialgsest 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.

### Eripopulatsioonid

#### *Maksa/neerupuudulikkus*

Maksa- ega kerge või keskmise astme 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).

#### *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 reproduktiivse toksilisuse uuringud on näidanud ovulatsioonide vähenemist ja implantatsioonide pärssimist ning embrüotoksilisi toimeid (resorptsioonide sagenemine) emale toksiliste annuste (vähemalt 1 mg/kg) korral. Rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktiivse toksilisuse 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**

Mikrokristalliline tselluloos  
Preželatiniseeritud (maisi) tärklis  
Maisitärklis  
Naatriumtsitraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Laktoosmonohüdraat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/alumiiniumblister 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 või 1000 tabletti sisaldavad pakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

7,5 mg tablett: 495305  
15 mg tablett: 495405

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2018