

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meloxicam Sandoz 7,5 mg, tabletid
Meloxicam Sandoz 15 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meloxicam Sandoz 7,5 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga tablett sisaldab 40,9 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

Meloxicam Sandoz 15 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 15 mg meloksikaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 81,7 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Meloxicam Sandoz 7,5 mg tabletid

Kahvatukollast värvi ümarad, lamedad, kaldservaga katmata tabletid, mille ühel küljel on keskel poolitusjoon ja teine külg on sile.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Meloxicam Sandoz 15 mg tabletid

Kahvatukollast värvi ümarad, lamedad, kaldservaga tabletid, mille ühel küljel on keskel poolitusjoon ja teine külg on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Meloxicam Sandoz 7,5 mg tabletid

- Reumaatiliste haiguste, nagu reumatoidartriidi, juveniilse reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi ägenemiste lühiajaline ravi.

Meloxicam Sandoz 15 mg tabletid

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades vähimat toimivat annust võimalikult lühikese ajavahemiku jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4). Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ja ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartriidiga patsientidel.

Osteoartroosi ägenemine ja reumaatilise haiguse sümptomid: 7,5 mg ööpäevas.
Vajadusel, kui paranemisnähte ei ilmne, võib annust suurendada 15 mg-ni ööpäevas.

Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (vt ka allpool lõik „Erirühmad”).

Vastavalt ravivastusele võib annust vähendada kuni 7,5 mg-ni ööpäevas.

ÄRGE ÜLETAGE ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid ja suurenenud kõrvaltoimete riskiga patsiendid (vt lõik 5.2)

Soovitav annus reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaliseks raviks eakatel patsientidel on 7,5 mg ööpäevas. Patsiendid, kellel on suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks, peaksid ravi alustama annusega 7,5 mg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

Dialüüsitavatel raske neerupuudulikkusega patsientidel ei tohiks annus olla suurem kui 7,5 mg ööpäevas.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (nt patsiendid kreatiini kliirensiga üle 25 ml/min) ei ole vaja annust vähendada. (Mittedialüüsitavate raske neerupuudulikkusega patsientide kohta vt lõik 4.3.)

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Ööpäevane annus tuleb võtta ühe annusena söögi ajal koos vee või mõne teise vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ravim on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6);
- lapsed ja alla 16-aastased noorukid;
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega ja sarnase toimemehhanismiga ainetega, nt MSPVA-de (mittesteroidsed põletikuvastased ained) ning atsetüülsalitsüülhappe suhtes. Meloksikaami tablette ei tohi anda patsientidele, kellel on varem atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de manustamise järel tekkinud astma sümptomid, ninapolüübid, angioneurootiline ödeem või urtikaaria;
- anamneesis varasema MSPVA-raviga seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- aktiivne või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam selget tõestatud haavandi või verejooksu episoodi);
- raske maksafunktsiooni kahjustus;
- mittedialüüsitav raske neerupuudulikkus;
- seedetrakti verejooks, anamneesis ajuveerejooks või muu veritsushäire;
- raske südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab minimeerida, kasutades minimaalset toimivat annust võimalikult lühikese ajavahemiku jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja seedetrakti ning kardiovaskulaarsed riskid allpool).

Ebapiisava ravivastuse korral ei tohi maksimaalset ööpäevast annust ületada, samuti ei tohi raviskeemi lisada teist MSPVA-d, sest see võib suurendada toksilisust, samas kui terapeutiline kasulikkus ei ole tõendatud. Vältida tuleb meloksikaami ja MSPVA-de (sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid) koosmanustamist.

Meloksikaam ei sobi patsientidele, kes vajavad leevendust ägedale valule.

Kui mõne päevaga ei saavutata kliinilist kasulikkust, tuleb ravi ümber hinnata.

Enne ravi alustamist meloksikaamiga tuleb välja selgitada ösofagiidi, gastriidi ja/või peptilise haavandi olemasolu anamneesis, et tagada nende täielik väljaravimine. Tähelepanu tuleb pöörata haiguse võimalikule taastekkele nendel patsientidel, kes saavad ravi meloksikaamiga ja kellel on anamneesis seda tüüpi häired.

Toimed seedetraktile

Kõikide MSPVA-de kasutamisel on teatatud seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga ning võivad tekkida ravi igal ajahetkel, koos hoiatavate sümptomitega või eelnevate tõsiste seedetrakti komplikatsioonidega anamneesis või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on suurem MSPVA suuremate annuste kasutamisel, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui sellega on kaasnenud verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3), ning eakatel. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada kõige väiksema saadaoleva annusega. Nendel patsientidel ja patsientidel, kes vajavad samal ajal raviks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis tõenäoliselt suurendavad seedetrakti häirete tekkimise riski (vt alljärgnev ja lõik 4.5), tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (nt misoprostool või protonpumba inhibiitorid).

Gastrointestinaalse toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peaksid teatama kõikidest ebatavalistest abdominaalsetest sümptomitest (eelkõige seedetrakti verejooks), seda eriti ravi algfaasis.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt seedetrakti haavandi või verejooksu riski suurendavaid ravimeid, nt hepariin teraapilises annuses või manustatuna eakatele, antikoagulandid, nt varfariin, või teised mittesteroidsed põletikuvastased ained või atsetüülsalitsüülhape (≥ 500 mg ühekordse annusena või ≥ 3 g ööpäevase annusena). Sellised kombinatsioonid meloksikaamiga ei ole soovitatavad (vt lõik 4.5).

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

MSPVA-sid tuleb varasema seedetrakti haigusega (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidele manustada ettevaatusega, sest patsientide seisund võib ägeneda (vt lõik 4.8).

- Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

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

Riskirühma patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist meloksikaamiga ja eriti ravi alguses kliiniline vererõhu jälgimine.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de, sealhulgas meloksikaami kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikka aega) võib olla seotud arteriaalse tromboosi

juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega. Sellise riski välistamiseks meloksikaami puhul ei ole piisavalt andmeid.

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

Nahareaktsioonid

- Meloksikaami kasutamisel on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist.
- Patsiente tuleb sümptomitest teavitada ja jälgida hoolikalt nahareaktsioone. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimise suurim risk on ravi esimestel nädalatel.
- Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi sümptomite tekkimisel (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestast kahjustusega) tuleb ravi meloksikaamiga lõpetada.
- Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi ravi on kõige tulemuslikum varajase diagnoosimise ja kahtlustatavate ravimite kasutamise kohesel lõpetamisel. Kasutamise varajast lõpetamist seostatakse parema prognoosiga.
- Kui patsiendil on meloksikaami kasutamisel tekkinud Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs, ei tohi sellel patsiendil meloksikaamiravi ühelgi juhul uuesti alustada.

Maksa- ja neerufunktsiooni parameetrid

Nagu enamiku MSPVA-de puhul, on aeg-ajalt teatatud lühiajalisest seerumi transaminaaside aktiivsuse, bilirubiini või teiste maksafunktsiooni näitajate tõusust, aga ka seerumi kreatiniini ja vere jääklämmastiku sisalduse suurenemisest ning teistest laboratoorsetest kõrvalekalletest. Enamikul neist juhtudest oli tegu lühiajaliste ja kergete muutustega. Kui mõni neist muutustest on oluline või kestab, tuleb meloksikaami manustamine lõpetada ja teha asjakohased uuringud.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

MSPVA-d pärsivad neeru prostaglandiinide sünteesi ja seeläbi ka prostaglandiinide vasodilatatiivset toimet ning võivad glomerulaarfiltratsiooni vähenemise tõttu põhjustada funktsionaalset neerupuudulikkust. Nimetatud kõrvaltoime on annusest sõltuv. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist on diureesi ja neerufunktsiooni hoolikas jälgimine soovitatav järgmiste riskifaktoritega patsientidel:

- eakad,
- kaasnev ravi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide (nt sartaanid) või diureetikumidega (vt lõik 4.5),
- hüpovoleemia (igasuguse etioloogiaga),
- südame paispuudulikkus,
- neerupuudulikkus,
- nefrootiline sündroom,
- luupusnefroopia,
- raske maksafunktsiooni häire (seerumi albumiin < 25 g/l või Child-Pugh' skoor ≥ 10).

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

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega hemodialüüsi saavatel patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg. Annuse kohandamine kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (st patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole vajalik.

Naatriumi-, kaaliumi- ja vedelikupeetus

MSPVA-d võivad põhjustada naatriumi-, kaaliumi- ja vedelikupeetust ning häirida diureetikumide natriureetilist toimet. Lisaks võivad hüpertensioonivastaste ravimite toimed nõrgeneda (vt lõik 4.5). Selle tulemusena võivad eelsoodumusega patsientidel tekkida tursed, südamepuudulikkus või

hüpertensioon või nende seisundite ägenemine. Riskirühma patsientidel on seetõttu vaja kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperkaleemia

Hüperkaleemia teket võib soodustada diabeet või samaaegne ravi preparaatidega, mis teadaolevat suurendavad kaaliumi sisaldust veres (vt lõik 4.5). Sellistel juhtudel tuleb regulaarselt jälgida kaaliumi sisaldust.

Kombinatsioon pemetrekseediga

Pemetrekseedi saavatel kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb vähemalt 5 päeva enne, manustamise päeval ja vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist katkestada meloksikaami kasutamine (vt lõik 4.5).

Teised hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eakad, langenud vastupanuvõimega või nõrgestatud organismiga patsiendid taluvad kõrvaltoimeid halvemini ja vajavad seetõttu hoolikat jälgimist. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, tuleb eriti ettevaatlik olla eakate patsientidega, kellel on sageli kahjustunud neeru-, maksa- või kardiaalne funktsioon. Eakatel patsientidel on MSPVA-de kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud, eriti seedetrakti verejooks ja perforatsioon, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

Nagu kõik teised MSPVA-d, võib ka meloksikaam varjata infektsiooni sümptomeid.

Meloksikaami kasutamine võib kahjustada fertiilsust ega ole seetõttu soovitatav naistele, kes plaanivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellele teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb kaaluda meloksikaami ärajätmist (vt lõik 4.6).

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hüperkaleemiaga seotud riskid

Teatud ravimid või ravimite rühmad võivad soodustada hüperkaleemia teket: kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (väikese molekulmassiga või fraktsioneerimata), hepariinid, tsüklosporiin, takroliimus ja trimetoprim. Hüperkaleemia teke võib sõltuda kaasuvatest teguritest.

Risk suureneb, kui ülalmainitud ravimeid kasutatakse koos meloksikaamiga.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape

Kombinatsioonravi (vt lõik 4.4) teiste MSPVA-dega, sh atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase annusega (≥ 500 mg ühekordse annusena või ≥ 3 g ööpäevase annusena), ei ole soovitatav.

Kortikosteroidid (nt glükokortikoidid)

Koosmanustamine kortikosteroididega nõuab ettevaatust, sest esineb suurenenud risk seedetrakti verejooksu või haavandite tekkeks.

Antikoagulandid, sh hepariin

Oluliselt suurenenud risk verejooksude tekkeks, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni pärssimisest ja gastrooduodenaalse limaskestast kahjustustest.

MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, sh kumariini tüüpi (K-vitamiini antagonistid) näiteks varfariin (vt lõik 4.4), uudsete suukaudsete antikoagulantide ja hepariini toimeid. MSPVA-de ja

hepariini (manustatuna geriaatrilistele patsientidele või raviannustes) või teiste antikoagulantide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ülejäänud juhtudel (nt profülaktilistes annustes) on hepariini manustamisel verejooksu suurenenud riski tõttu vajalik ettevaatus.

Kui seda kombinatsiooni ei ole võimalik vältida, tuleb hoolikalt jälgida INR-i väärtusi.

Trombolüütikumid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Suurenenud risk verejooksu tekkeks, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni pärssimisest ja gastroduodenaalse limaskestast kahjustustest.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

Suurenenud risk seedetrakti verejooksude tekkeks (vt lõik 4.4).

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. AKE-inhibiitorite või angiotensiin II antagonistide ja tsüklooksügenaasi pärssivate ainete koosmanustamine kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidele (nt dehüdreeritud patsiendid või kahjustunud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib viia neerufunktsiooni edasise halvenemise, sh ägeda neerupuudulikkuse tekkeni (tavaliselt pöörduv). Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsiooni manustamisel (iseäranis eakate puhul) olla ettevaatlik. Soovitatav on kombinatsioonravi alguses ja hiljem ka perioodiliselt jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja tagada adekvaatne hüdratsioon (vt ka lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beetablokaatorid)

Nagu ka eelmise grupi puhul, võib väheneda beetablokaatorite vererõhku langetav toime (sest väheneb veresooni laiendava toimega prostaglandiinide süntees).

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus)

MSPVA-d võivad suurendada kaltsineuriini inhibiitorite nefrotoksilisust neeru prostaglandiinide vahendatud toimete kaudu. Kombineeritud ravi ajal tuleb jälgida neerufunktsiooni. Soovitatav on hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, eriti eakatel patsientidel.

Deferasiroks

Meloksikaami ja deferasiroksi samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemist. Nende ravimite kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik.

Farmakokineetilised koostoimed: meloksikaami mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Liitium

On teateid, et MSPVA-d tõstavad veres liitiumi taset (vähendades liitiumi renaalset ekskretsiooni), mis võib jõuda toksiliste väärtusteni. Liitiumi ja MSPVA-de samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon on vajalik, tuleb meloksikaami manustamise alguses, annust muutes ja ravi lõpetades hoolikalt jälgida liitiumi kontsentratsiooni plasmas.

Metotreksaat

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni, suurendades selliselt metotreksaadi plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole patsientidel, kes saavad suuri metotreksaadi annuseid (üle 15 mg nädalas), MSPVA-de samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4). MSPVA-de ja metotreksaadi koostoime riski tuleb arvestada ka patsientidel, kes saavad väikseid metotreksaadi annuseid, eriti kaasuva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Kui kombineeritud ravi on vajalik, tuleb jälgida verepilti ja neerufunktsiooni. Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui MSPVA ja metotreksaadi manustamise vahele ei jää üle kolme päeva. Sellisel juhul võib metotreksaadi plasmasisaldus suurenedada ja põhjustada suurenenud toksilisust.

Kuigi samaaegne meloksikaami manustamine ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi (15 mg nädalas) farmakokineetikat, tuleb arvestada, et metotreksaadi hematotoksiline toime võib MSPVA-de kasutamisel suurenedada (vt eespool, vt lõik 4.8.).

Pemetrekseed

Meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegsel kasutamisel kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) patsientidel tuleb meloksikaami manustamine peatada 5 päeva enne, manustamise päeval ja 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist. Kui meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente hoolikalt jälgida müelosupressiooni ja seedetrakti kõrvaltoimete suhtes. Neerufunktsiooni raske kahjustusega (kreatiniini kliirens alla 45 ml/min) patsientidel ei ole meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegne kasutamine soovitatav.

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel võivad 15 mg meloksikaami annused vähendada pemetrekseedi eritumist ja seetõttu suurendada pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemist. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui 15 mg meloksikaami manustatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) samal ajal pemetrekseediga.

Farmakokineetilised koostoimed (teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale)

Kolestüramiin

Kolestüramiin kiirendab meloksikaami eliminatsiooni, katkestades enterohepaatilise tsirkulatsiooni nii, et meloksikaami kliirens suureneb 50% võrra ja poolväärtusaeg väheneb kuni 13 ± 3 tunnini. See koostoime on kliiniliselt oluline.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ravimite vahel ei leitud samaaegsel kasutamisel antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimisel võib olla kahjulik toime rasedusele ja/või loote/embrüo arengule. Epidemioloogilistes uuringutes on saadud andmeid, mille kohaselt suurendab raseduse varases staadiumis prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite võtmine raseduse katkemise ja südame väärarengute ja gastroskiisi tekkeohtu. Südame-veresoonkonna väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb vastavalt sellele, mida suuremad on annused ja pikem ravikestus. Loomadel on tõestatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab implantatsioonieelse ja järgse tiinuse katkemise sagenemist ja loote suuremuse suurenemist. Peale selle sagesid erinevad väärarengud (sh südame-veresoonkonna), kui loomadele manustati prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodis.

Raseduse esimese ja teise trimestri ajal tohib meloksikaami manustada ainult äärmise vajaduse korral. Kui meloksikaami kasutatakse naisel, kes kavatseb rasestuda, või raseduse esimesel ja teisel trimestril, peab annus olema nii väike kui võimalik ja ravi kestus minimaalne.

Kasutatuna kolmandal rasedustrimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegse sulgumisega ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib viia neerupuudulikkuse ja sellega seotud oligohüdramnioni tekkeni.

raseduse lõpul emal ja vastsündinul:

- võimalikku veritsusaja pikenedamist, samuti agregatsioonivastast toimet, mis võib avalduda ka väga väikeste annuste puhul;
- emakakontraktsioonide pärssimist, mis võib sünnitustegevust edasi lükata ja pikendada.

Seetõttu on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Kuigi meloksikaami kohta konkreetsed andmed puuduvad, imenduvad MSPVA-d (mittesteroidsed põletikuvastased ained) teadaolevalt rinnapiima. Imetavatel naistel ei ole seetõttu meloksikaami kasutamine soovitatav.

Fertiilsus

Nagu teised tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi pärssivad ained, võib ka meloksikaami kasutamine kahjustada naiste fertiilsust ja selle kasutamine ei ole soovitatav nendel naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellele tehakse fertiilsusuuringuid, tuleb kaaluda meloksikaamravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiaalseid uuringuid tehtud. Siiski, arvestades farmakodünaamilist profiili ja teatud kõrvaltoimeid, ei ole meloksikaamil tõenäoliselt märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Kui tekivad nägemishäired, pearinglus, peapööritus või uimasus või teised kesknärvisüsteemi häired, on soovitatav hoiduda auto juhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Üldine kirjeldus

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamisega (eeskätt suurtes annustes ja pikaajalise ravi puhul) võib kaasneda arteriaalsete trombootiliste tüsistuste (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähenemine (vt lõik 4.4).

MSPVA-dega ravimisel on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad tekkida peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, mis võivad vahel lõppeda letaalselt, eeskätt eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Manustamise järel on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, kõhupuhitusest, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroojast, verioksest, haavandilisest stomatiidist ning koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti. Teatatud on sellistest rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.4)

Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedused lähtuvad vähemalt 14 päevase ravikestvusega 27 kliinilise uuringu vastavatest andmetest. Andmed on kogutud kliinilistest uuringutest, kus osales 15 197 patsienti, keda raviti meloksikaami suukaudsete tablettide või kapslitega ööpäevases annuses 7,5 mg või 15 mg; ravi kestis kuni 1 aasta. Loetletud on ka kõrvaltoimed, mis on avastatud turuletulekujärgselt meloksikaami manustamisega seoses edastatud teatiste alusel.

Kõrvaltoimed on esinemissageduse alusel jaotatud järgmiselt:

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

b) Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
----------------------------	------------------	-------------	------------------	-------------	------------------	-----------------

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmat a
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia	Kõrvalekal ded vererakkude arvus (sh diferentsiaalne valgete vererakkude arv), leukopeenia, trombotsütopenia	Agranulo tsütoos (vt lõik c)	
Immuunsüsteemi häired			Allergilised reaktsioonid, v.a anafülaktilised või anafülaktoided reaktsioonid			Anafülaktilised reaktsioonid, Anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired				Meeleolu muutused, hirmuunenäod		Segasusseisund, desorientatsioon
Närvisüsteemi häired		Peavalu	Pearinglus, unisus			
Silma kahjustused				Nägemishäired, sh hägune nägemine, konjunktiviit		
Kõrva ja labürindi häired			Peapööritus	Tinnitus		
Südame häired				Südamepekslemine		Südamepuudulikkus*
Vaskulaarsed häired			Vererõhutõus (vt lõik 4.4), õhetus			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Astma isikutel, kes on allergilised atsetüülisalit süülhappe või teiste MSPVA-de suhtes		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Seedetrakti häired	Seedetrakti häired nt düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, kõhulahtisus		Okultne või makroskoopiline seedetrakti verejooks**, stomatiit, gastriit, röhitud	Koliit, gastroduodenaalne haavand**, ösofagiit	Seedetrakti perforatsioon**	
Maksa ja sapiteede häired			Maksafunktsiooni häired (nt transaminaasi aktiivsuse või bilirubiinisisalduse suurenemine)		Hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Angioödeem, sügelus, lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), urtikaaria	Bulloosne dermatiit, multiformne erüteem	Valgustundlikkusreaktsioonid
Neerude ja kuseteede häired			Naatriumi ja vee peetus, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), kõrvalekaldeid neerufunktsiooni testides (kreatiniini ja/või seerumi ureasisalduse suurenemine)		Riskiteguritega patsientidel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4.)	
Üldised haired ja manustamiskoha reaktsioonid			Tursed, sh jalgade turse			

* MSPVA-ga ravimisega seoses on teatatud südamepuudulikkusest.

** Seedetrakti verejooks, haavandumine või perforatsioon võib vahel olla raske ja potentsiaalselt eluohtlik (eriti eakatel) (vt lõik 4.4).

c) Teave üksikjuhtudel esinenud tõsiste ja/või sageli esinevate kõrvaltoimete kohta

Üksikjuhtudel on väga harva meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimite kasutamisel teatatud agranulotsütoosist (vt lõik 4.5).

d) Kõrvaltoimed, mida ei ole antud ravimi kasutamisel siiani täheldatud, ent mis on üldiselt seotud teiste sama klassi kuuluvate ravimitega

Orgaaniline neerukahjustus, mis võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust: väga harva on esinenud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarne kroosi, nefrootilist sündroomi ja papillaarne kroosi (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

MSPVA-de üleannustamise akuutsed sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, uimasuse, iivelduse, oksendamise ja ülakõhuvaluga, mis tavaliselt taanduvad toetava raviga. Tekkida võib seedetrakti verejooks. Raske mürgistuse korral võib tekkida hüpertensioon, äge neerupuudulikkus, maksafunktsiooni häired, hingamise pärssimine, kooma, krampid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus.

MSPVA-de raviannuste sissevõtmise järel on tekkinud anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad tekkida ka üleannustamisel.

MSPVA üleannustamise järgselt tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Kliinilises uuringus on näidatud, et toimeaine eemaldamist organismist saab kiirendada, manustades 4 g kolestüramiini suukaudsete annustena kolm korda päevas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Meloksikaami põletikuvastane toime on tõestatud klassikalistel põletikumudelitel. Nagu teiste MSPVA-de puhul, ei ole ka antud juhul ravimi täpne toimemehhanism teada. Siiski on vähemalt üks toime, mida avaldavad kõik MSPVA-d (sh meloksikaam): nad pärssivad tuntud põletikumediaatorite prostaglandiinide biosünteesi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, seda peegeldab ka kõrge absoluutne biosaadavus: 90% suukaudse manustamise järel (kapsel). Tabletid, suukaudne suspensioon ja kapslid on teadaolevalt bioekvivalentsed.

Ühekordse annuse manustamise järel saavutatakse meloksikaami maksimaalse plasmakontsentratsiooni mediaan kahe tunni jooksul suspensiooni puhul ja 5...6 tunni jooksul suukaudse tahke ravimvormi puhul (kapslid ja tabletid).

Korduvalt manustades saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 3...5 päeva jooksul. Kord ööpäevas manustades on toimeaine keskmiste plasmakontsentratsioonide kõikumised enne ja pärast manustamist suhteliselt väikesed 0,4...1,0 µg/ml 7,5 mg annuste puhul ja 0,8...2,0 mikrogrammi/ml 15 mg annuste puhul (vastavalt C_{min} ja C_{max} tasakaaluolekus).

Tasakaaluolekus saavutatakse meloksikaami maksimaalne plasmakontsentratsioon viie kuni kuue tunni jooksul vastavalt tableti, kapsli ja suukaudse suspensiooni manustamisel. Suukaudse manustamise järel ei olene meloksikaami imendumine samaaegselt toidu või anorgaaniliste antatsiidide manustamisest.

Jaotumine

Meloksikaam on väga tugevalt seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga (99%). Meloksikaam läheb sünoviaalvedelikku, kus tema kontsentratsioon on ligikaudu pool plasmakontsentratsioonist. Jaotusruumala on väike, pärast *i.m.* või *i.v.* manustamist ligikaudu 11 liitrit. Individuaalne varieeruvus on 7...20%. Meloksikaami korduva suukaudse annustamise korral on jaotusruumala (7,5...15 mg) ligikaudu 16 liitrit, individuaalse varieeruvusega 11...32%.

Biotransformatsioon

Meloksikaam läbib ulatusliku biotransformatsiooni maksas. Uriinis tuvastati neli erinevat meloksikaami metaboliiti, mis ei ole farmakodünaamiliselt aktiivsed. Peamine metaboliit 5'-karboksümetoksikaam (60% annusest) moodustatakse oksüdatsioonil vahemetaboliidist 5'-hüdrosümetüülmeloksikaam, mis samuti vähesel määral eritub (9% annusest). *In vitro* uuringud näitavad, et selles ainevahetusrajas on oluline osa isoensüümil CYP 2C9 ja väike osa ka isoensüümil CYP 3A4. Patsiendi peroksüdaasi aktiivsusega on tõenäoliselt seotud kahe teise metaboliidi moodustumine, mis moodustuvad vastavalt 16% ja 4% manustatud annusest.

Eritumine

Meloksikaam eritub peamiselt metaboliitidena võrdsetes osades uriini ja väljaheitega. Vähem kui 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatul kujul väljaheitega, uriinis võib leida ainult algühendi jääke.

Keskmine eritumise poolväärtusaeg on pärast suukaudset, *i.m* või *i.v* manustamist vahemikus 13...25 tundi. Plasma kogukliirens on ühekordse suukaudse, intravenoosse või rektaalse manustamise järel keskmiselt 7...12 ml/min.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutilistes annustes 7,5 mg kuni 15 mg suukaudsel või lihasesisesel manustamisel on meloksikaami farmakokineetika lineaarne.

Eriühmad

Maksa-/neerupuudulikkus

Maksapuudulikkus ja kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega isikutel oli oluliselt suurem ravimi kogukliirens. Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel täheldati vähenenud seondumist plasmavalkudega. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse puhul võib jaotusruumala suurenemine tõsta vaba meloksikaami kontsentratsiooni ja ööpäevast annust 7,5 mg ei tohi ületada (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Eakad

Eakatel meessoost isikutel olid keskmised farmakokineetilised näitajad sarnased nooremate meessoost isikute omadega. Eakatel naistel olid võrreldes nooremate mõlemast soost isikutega kõrgemad AUC väärtused ja pikem eritumise poolväärtusaeg. Eakatel inimestel oli keskmine plasma kliirens tasakaalukontsentratsiooni korral veidi madalam kui noortel inimestel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes on leitud, et meloksikaami toksilisuse profiil on identne MSPVA-dele: kahel loomaliigil on suurte annuste pikaajalisel manustamisel täheldatud seedetrakti haavandeid, erosioone ja neeru papillaarne kroosi.

Suukaudsed reproduktsiooniuringud rottidel näitasid ovulatsioonide vähenemist, implantatsiooni inhibeerumist ja embrüotoksilist toimet (suurenenud resorptsioonide arv) emasloomale toksilistes annustes 1 mg/kg ja enam. Rottidel ja küülikutel läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenset toimet 4 mg/kg ja 80 mg/kg suukaudsel manustamisel vastavalt rottidele ja küülikutele.

Need annuste tasemed ületasid kliinilist annust (7,5...15 mg) kümne- kuni viiekordselt, lähtudes mg/kg annustest (75 kg inimesel). Kirjeldatud on fetotoksilisi toimeid gestatsiooniperioodi lõpus, mis on iseloomulik kõigile prostaglandiini sünteesi inhibiitoritele. Ei ole leitud ühtegi mutageensele toimele viitavat tõendit *in vitro* ega *in vivo*. Rottidel ja hiirtel ei ole leitud kartsinogeenset toimet annustes, mis ületasid oluliselt kliiniliselt kasutatavaid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumtsitraat
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiiniumist blisterpakend.

7,5 mg: pakendid sisaldavad 7 või 10 tabletti.

15 mg: pakendid sisaldavad 10, 20, 30, 50 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Meloxicam Sandoz 7,5 mg: 499905

Meloxicam Sandoz 15 mg: 499805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2018