

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MELOX 7,5 mg, tabletid
MELOX 15 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MELOX 7,5 mg tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami.
MELOX 15 mg tablett sisaldab 15 mg meloksikaami.
INN. *Meloxicamum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

üks 7,5 mg tablett sisaldab 18,75 mg laktoosmonohüdraati,
üks 15 mg tablett sisaldab 37,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

MELOX 7,5 mg: helekollased ümmargused lamedad 7 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel poolel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

MELOX 15 mg: helekollased ümmargused lamedad 10,5 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel poolel on poolitusjoon. 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

Annustamine

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4). Vajadust patsiendi sümptomite leevendamiseks ja ravivastust tuleb perioodiliselt hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel.

- *Osteoartroosi ägenemine:* 7,5 mg. Vajadusel ja haigusnähtude raskusest sõltuvalt võib annust suurendada 15 mg-ni ööpäevas.
- *Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit:* 15 mg ööpäevas. Vt ka lõik Patsientide erirühmad allpool.

Olenevalt ravivastusest, võib annust vähendada 7,5 mg-ni ööpäevas.

MITTE ÜLETADA ANNUST 15 MG/ÖÖPÄEVAS.

Patsientide erirühmad

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

Soovitav annus reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaliseks raviks eakatel patsientidel 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)

Raske neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg. Kerge või keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. (Raske neerupuudulikkusega mittedialüüsipatsiendid, vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

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

Lapsed

Lapsed ja noorukid: Melox tabletid on vastunäidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

Ööpäevane koguannus tuleb sisse võtta korraga koos vee või mõne teise vedelikuga söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

See ravimpreparaat on vastunäidustatud järgmistes olukordades:

- raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6);
- lapsed ja alla 16 aasta vanused noorukid;
- ülitundlikkus meloksikaami või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või sarnase toimega ravimite nagu MSPVA-de või aspiriini suhtes. Meloksikaami ei tohi kasutada haigetel, kellel atsetüülsalitsüülhape ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid põhjustavad astma sümptomeid, nina polüpoosi, angioödeemi või urtikaariat;
- anamneesis varasema MSPVA-raviga seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- aktiivne või anamneesis korduv peptiline haavand/verejooks (kaks või enam diagnoositud haavandumise või veritsuse selgekujulist episoodi);
- raske maksafunktsiooni kahjustus;
- mittedialüüsiv raske neerupuudulikkus;
- seedetrakti veritsus, anamneesis tserebrovaskulaarne verejooks või teised veritsushäired;
- raske südamepuudulikkus.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Meloksikaam ei sobi ägeda valu leevendamiseks.

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

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

Seedetrakti riskid

Seedetrakti verejooksu, haavandumist või perforatsiooni, mis võivad olla letaalse lõppega, on teatud kõikide MVPVA-de kasutamisega ravi mistahes ajahetkel kas hoiatavate sümptomitega või ilma ning tõsiste seedetrakti sümptomite anamneesisga või ilma. Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni risk on kõrgem MSPVA-de annuse suurendamisega, haavandi anamneesisga patsientidel, eriti kui haavand on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning vanuritel. Nendel patsientidel peab ravi alustama väikseima saadaoleva annusega.

Sellistel patsientidel, samuti neil, kes kasutavad väikeses annuses aspiriini või teisi seedetrakti kahjustuste riski suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi protektiivsete ainetega (nt misoprostool või protonpumba inhibiitorid).

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

Patsientidele, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad tõsta maohaavandite või –verejooksu riski, nagu hepariin ravikuurina või kasutamisel geriaatrias, antikoagulandid nagu varfariin, teised mittesteroidsed põletikuvastased ained või atsetüülsalitsüülhappe annustes ≥ 500 mg üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase kogusannusena, ei ole kombinatsioon meloksikaamiga soovitatav (vt lõik 4.5).

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

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada seedetrakti haiguse anamneesisga (haavandiline koliit, Crohni tõbi) patsientidel, kuna need haigused võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

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.

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

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

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

Nahareaktsioonid

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

Maksa- ja neerufunktsiooni parameetrid

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

Funktsionaalne neerupuudulikkus

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

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

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

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

Naatriumi, kaaliumi ja vee retentsioon

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

Hüperkaleemia

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

Kombinatsioon pemetrekseediga

Pemetrekseedi saavatel kerge või mööduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb meloksikaamravi katkestada vahemikuks vähemalt 5 päeva enne kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (vt lõik 4.5)

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimeid taluvad sageli halvemini eakad, kurnatud või nõrgestatud inimesed, kes vajavad seetõttu hoolikat jälgimist. Nagu ka teiste MSPVA-dega, on eriline ettevaatus vajalik seoses vanuritega, kel esineb sageli neeru-, maksa- või südamefunktsiooni kahjustus. Vanuritel esineb sagedamini ebasoodsaid reaktsioone MSPVA-dele, eriti seedetrakti verejooksu või perforatsiooni, mis võivad olla letaalsed (vt lõik 4.2).

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

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

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp'i laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumise häiretega patsiendid ei tohiks seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutega.

Hüperkaleemiaga seotud riskid:

Teatud ravimpreparaadid või terapeutilised rühmad võivad soodustada hüperkaleemiat: kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained, (madalmolekulaarsed või fraktsioneerimata) hepariinid, tsüklosporiin, takroliimus ja trimetoprim. Hüperkaleemia algus võib oleneda kaasuvate faktorite olemasolust. Risk on kõrgem, kui meloksikaamiga samaaegselt manustatakse ülalnimetatud ravimpreparaate.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape:

kombinatsioon (vt lõik 4.4) teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega annustes + 500 mg üksikannusena või + 3 g ööpäevase koguannusena ei ole soovitatav.

Kortikosteroidid (st glükokortikoidid):

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

Antikoagulant või hepariin manustatuna geriaatrilises või raviannuses:

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

Hepariini ülejäänud kasutusjuhtudel (nt preventiivsed annused) tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb suurenenud veritsusrisk.

Kui sellise kombinatsiooni kasutamine osutub vältimatuks, tuleb INR-i hoolikalt jälgida.

Tromboliütikumid ja antiagregandid:

suurenenud veritsusrisk trombotsüütide funktsiooni pärssimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse kaudu.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI-d):

seedetrakti verejooksu riski suurenemine.

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid:

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel pärsitud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsientidel või pärsitud neerufunktsiooniga vanuritel) võib AKE inhibiitori või angiotensiin-II antagonistide manustamine samaaegselt tsüklooksügenaasi inhibiitoritega põhjustada neerufunktsiooni täiendavat halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt mööduv. Seega tuleb sellist kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, eriti vanuritel. Neid patsiente tuleb piisavalt hüdreerida ning peab arvestama neerufunktsiooni jälgimise vajadusega pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt (vt ka lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beeta-blokaatorid):

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

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus):

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

Deferasiroks:

Deferasiroxi ja meloksikaami samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete riski. Nende ravimpreparaatide kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik. Farmakokineetilised koostoimed: meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale.

Emakasisesed vahendid

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

Metotreksaat:

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

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

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

Pemetrekseed:

Meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegse kasutamise puhul kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) patsientidel tuleb meloksikaamravi katkestada vahemikuks 5 päeva enne kuni 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist. Kui vajalikuks osutub meloksikaami ja pemetrekseedi kombinatsioon, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti kõrvaltoimete osas. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 45 ml/min) ei ole samaaegne meloksikaami ja pemetrekseedi manustamine soovitatav.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) võivad meloksikaami 15 mg annused vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ning seetõttu suurendada pemetrekseedi kõrvaltoimete esinemissagedust. Seega tuleb meloksikaami 15 mg annuste manustamisel koos pemetrekseediga normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) olla ettevaatlik.

Farmakokineetilised koostoimed: teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale

Kolestüramiin:

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

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

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Meloksikaami, nagu ka kõigi teiste teadaolevalt tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimite kasutamine, võib kahjustada naiste viljakust ja seda ei soovitata kasutada rasestuda püüdvatel naistel. Naistel, kel esineb rasestumisprobleeme või kel teostatakse viljatusuuringuid, tuleb kaalutleda meloksikaami ärajätmist.

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib rasedust ja/või loote arengut kahjustada.

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

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

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

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

*Manustatuna raseduse lõpul, võib emal ja vastsündinul tekkida:

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

Seetõttu on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spetsiifilisi uuringuid autojuhtimist ja masinate käsitlemist mõjutavate toimete kohta ei ole läbi viidud. Siiski farmakodünaamilisel profiilil ja registreeritud kõrvaltoimetel põhinevalt meloksikaam tõenäoliselt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt neid võimeid. Nägemishäirete, sh hägune nägemine, pearingluse, unisuse, peapöörituse või muude kesknärvisüsteemi häirete esinemisel on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Üldine kirjeldus

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

MSPVA-de kasutamisega seoses on registreeritud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on gastrointestinaalse olemusega. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti verejooks, eriti vanuritel, vahel letaalse lõppega (vt lõik 4.4). Manustamisjärgselt on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, veriroed, veriokset, aftooset stomatiiti ning koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4 – Erihoiatused ja etevaatusabinõud kasutamisel). Harvemini on täheldatud gastriiti.

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

Allpool esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad vastavatel esinemissagedustel, mida registreeriti 27 kliinilises uuringus ravi kestusega vähemalt 14 päeva. Informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, kuhu oli kaasatud 15 197 patsienti, keda oli ravitud meloksikaami tablettide või kapslite 7,5 või 15 mg ööpäevaste suukaudsete annustega kuni üheaastase perioodi jooksul. Kaasa on arvatud need kõrvaltoimed, mis on selgunud teadetest pärast ravimi turuletulekut.

Kõrvaltoimed on jagatud vastavalt nende esinemissagedusele järgmise konventsiooni alusel: 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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

b) Kõrvaltoimete loetelu

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia.

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

Väga harv: üksikjuhtudel on kirjeldatud agranulotsütoosi (vt lõik c).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid, v.a anafülaktilised ja anafülaktoidsew reaktsioonid

Teadmata: anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon

Psühhiaatrilised häired

Harv: meeleolu häired, luupainajad

Teadmata: segasusseisund, desorientatsioon

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, unisus

Silma kahjustused

Harv: nägemishäired, sh hägune nägemine; konjunktiviit

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo

Harv: tinnitus

Südame häired

Harv: südamepekslemine

Seoses MSPVA raviga on registreeritud südamepuudulikkust.

Vaskulaarsed häired

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

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

Seedetrakti häired

Väga sage: seedetrakti kõrvaltoimed, nagu düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, meteorism, kõhulahtisus

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

Harv: koliit, mao-sooletrakti verejooks, ösofagiit

Väga harv: seedetrakti perforatsioon

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

Teadmata: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

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

Väga harv: hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: angioödem, sügelus, lööve

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

Väga harv: bulloosne dermatiit, multiformne erüteem

Teadmata: fotosensibilisatsioon

Neerude ja kuseteede häired

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

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: tursed, sh alajäsemete tursed.

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

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

MSPVA ägedale üleannustamisele järgnevad sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja ülakõhuvaluga, mis üldjuhul taanduvad toetava raviga. Tekkida võib seedetrakti verejooks. Raske mürgistus võib põhjustada hüpertensiooni, ägedat neerupuudulikkust, maksafunktsiooni häireid, hingamise pärssimist, koomat, krampe, kardiovaskulaarset kollapsit ja südameseiskust. Anafülaktoidseid reaktsioone on kirjeldatud nii MSPVA-de terapeutilisel kasutamisel kui üleannustamise järgselt.

Ravi

Üleannustamise korral teha maoloputus ja manustada üldtugevdavaid vahendeid. 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 (MSPVA).
ATC-kood: M01AC06

Meloksikaam on oksikaamide gruppi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ravim, millel on valuvaigistav, põletikuvastane ja palavikku alandav toime. Kuigi täpne toimemehhanism ei ole teada, on põletikuvastase toime tagamisel roll põletikumediaatorite prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisel, nagu ka teiste MSPVA-de puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, absoluutne bioaadavus on ligikaudu 90% pärast suukaudset manustamist (kapsel). On näidatud, et tabletid, suukaudne suspensioon ja kapslid on bioekvivalentsed.

Pärast meloksikaami ühekordse annuse manustamist tekib suspensiooni manustamisel maksimaalne plasmakontsentratsioon 2 tunni pärast ja tahkete suukaudsete ravimvormide (kapslid ja tabletid) manustamisel 5...6 tunni pärast.

Korduva manustamise puhul saabub tasakaalukontsentratsioon 3...5 päeva jooksul. Annustamisega üks kord ööpäevas kaasneb suhteliselt väike ravimi kontsentratsioonide kõikumine vereplasmas vahemikus 0,4...1,0 mikrogrammi/ml 7,5 mg annuste korral ja 0,8...2,0 mikrogrammi/ml 15 mg annuste korral (vastavalt C_{min} ja C_{max} tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Meloksikaami maksimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalu seisundi korral saabub pärast tableti, kapsli ja suukaudse suspensiooni manustamist vastavalt 5...6 tunni jooksul.

Meloksikaami imendumise ulatust pärast suukaudset manustamist ei muuda samaaegne söömine ega anorgaaniliste antatsiidide kasutamine.

Jaotumine

Meloksikaam seondub väga tugevasti plasmavalkude, eriti albumiiniga (99%). Meloksikaam tungib sünoviaalvedelikku, kus tema kontsentratsioon on ligikaudu pool plasmakontsentratsioonist.

Jaotusruumala on väike, ligikaudu 1 l pärast lihasesisest või veenisest manustamist ning erineb indiviiditi 7...20% ulatuses. Jaotusruumala pärast meloksikaami korduvate suukaudsete annuste (7,5...15 mg) manustamist on umbes 16 l, kusjuures erinevuskoefitsiendid on vahemikus 11...32%..

Biotransformatsioon

Meloksikaam metaboliseerub ulatuslikult maksas. Uriinis on identifitseeritud 4 erinevat metaboliiti, mis kõik on farmakodünaamiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit, 5'-karboksümetoksikaam (60% annusest), moodustub oksüdeerimisel vahemetaboliidist 5'- hüdroksümetüülmeloksikaamist, mis

samuti eritub vähesel määral (9% annusest). *In vitro* uuringud on näidanud, et CYP2C9 omab sellel metabolismiteel olulist tähtsust ning vähesel määral toetab seda ka isoensüüm CYP3A4. Kahe ülejäänud metaboliidi, mille proportsioon manustatud annusest on vastavalt 16% ja 4%, moodustumine on seotud arvatavasti patsiendi peroksüdaasi aktiivsusega.

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Maksa/neerupuudulikkusega patsiendid

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

Eakad patsiendid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

MELOX 7,5 mg tabletid: naatriumtsitraat, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, veevaba ränidioksiid, povidoon, kros povidoon ja magneesiumstearaat.

MELOX 15 mg tabletid: naatriumtsitraat, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, veevaba ränidioksiid, povidoon, krospovidoon ja magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on polüvinüülkloriidist – alumiiniumfooliumist blisterpakendites, karpi on lisatud ka pakendi infoleht.

MELOX 7,5 mg tabletid: 30 või 60 tabletti pakendis.

MELOX 15 mg tabletid: 20 või 60 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suursed ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Puudub.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MELOX 7,5 mg tabletid: 506106

MELOX 15 mg tabletid: 506006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020