

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mexolan 7,5 mg tabletid

Mexolan 15 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

7,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami.

Tedaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 43 mg laktoosmonohüdraati.

15 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg meloksikaami.

Tedaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 86 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kahvatukollane, ümar tablett poolitusjoonega ühel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.2 Näidustused

- Osteoartroosi ägenemise lühiajaline sümptomaatiline ravi.
- Reumatoidartriidi pikaajaline sümptomaatiline ravi.
- Anküloseeriva spondüliidi pikaajaline sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Osteoartroosi ägenemine

Tavaline annus on 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tablett või pool 15 mg tablettist).

Paranemishähtude puudumisel võib ööpäevast annust suurendada kuni 15 mg/ööpäev (kaks 7,5 mg tabletti või üks 15 mg tablett).

Reumatoidartriit ja anküloseeriv spondüliit

15 mg/ööpäev (kaks 7,5 mg tabletti või üks 15 mg tablett). Sõltuvalt ravivastusest võib annust vähendada kuni 7,5 mg/ööpäev (üks 7,5 mg tablett või pool 15 mg tabletti).

MITTE ÜLETADA ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite raviks vajalik. Patsientide sümptomite leevendamise vajadust ja ravivastust peab regulaarselt uuesti hindama, eriti osteoartriidiga patsientidel.

Eripopulatsioonid

Eakad ja patsiendid, kellel on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 5.2)

Eakatel on reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaliseks raviks soovitatav annus 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tablett või pool 15 mg tabletti).

Patsientidel, kellel on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, tuleb ravi alustada annusega 7,5 mg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

Dialüüsravi saavalte raske neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (st patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on > 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. Dialüüsravi mittesaavalte raske neerupuudulikkusega patsientidel on ravi meloksikaamiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel on ravi meloksikaamiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Mexolan 7,5 mg ja 15 mg tabletid on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses kuni 16 aastat, sest ohutus ja efektiivsus sellel patsiendirühmal ei ole tõestatud (vt lõik 4.3).

See ravim on olemas teiste annustena, mis võivad olla sobivamad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ööpäevane koguanus tuleb sisse võtta ühe annusena söögi ajal koos piisava koguse vee või muu vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Lapsed ja noorukid vanuses kuni 16 aastat.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõiguse 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus teiste sarnase toimemehhanismiga toimeainete suhtes, nt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), atsetüülsalitsüülhape. Mexolan'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on tekkinud astmanähud, ninapolüübid, angioödeem või urtikaaria pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de manustamist.
- Anamneesis seedetrakti veritsus või perforatsioon seoses MSPVA-dega.
- Äge või varasem korduv seedetrakti haavand või verejooks (kaks või enam haavandumise või veritsuse juhtu).
- Maksatalitluse raske kahjustus.
- Raske neerupuudulikkus ilma dialüüsravita.
- Seedetrakti veritsus, 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 raviks vajalik (vt lõik 4.2 ning allpool „Toimed seedetraktile“ ja „Toimed südame-veresoonkonnale ja ajuveresoontele“).

Ebapiisava ravivastuse korral ei tohi ületada soovitatud maksimaalset ööpäevast annust ega ravile lisada täiendavat MSPVA-d, sest see võib suurendada toksilisust, samas kui terapeutiline kasu ei ole

tõestatud. Meloksikaami samaaegset kasutamist koos teiste MSPVA-dega, k.a selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, tuleb vältida.

Meloksikaam ei sobi ägeda valu raviks.

Kui mõne päeva möödudes paranemist ei toimu, tuleb ravi kliinilist kasu uuesti hinnata.

Enne ravi alustamist meloksikaamiga tuleb kindlaks teha, kas kõik varasemad ösofagiidi, gastriidi ja/või peptilise haavandi juhud patsiendi anamneesis on täielikult ravitud. Sellise anamneesiga patsientide ravil meloksikaamiga peab rutiinselt pöörama tähelepanu võimaliku retsidiivi tekkele.

Toimed seedetraktile

Kõikide MSPVA-dega seoses on teatatud seedetrakti veritsusest, haavandumisest või perforatsioonist, mis võivad tekkida ükskõik millal ravi ajal, eelnevate hoiatussümptomitega või ilma, sõltumata tõsiste seedetrakti juhtude olemasolust anamneesis.

Seedetrakti veritsuse, haavandumise või perforatsiooni tekkeoht on suurem MSPVA-de annuste suurendamise korral, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ning eakatel. Nende patsientide ravi tuleb ravi alustada kõige väiksema võimaliku annusega. Neil patsientidel ning samuti patsientidel, kes saavad kaasuvat ravi atsetüülsalitsüülhappega väikses annuses või teiste ravimitega, mis suurendavad seedetrakti kõrvaltoimete riski (vt allpool ja lõik 4.5), peab kaaluma kombinatsioonravi seedetrakti kaitsvate ainete (nt misoprostooli või protonpumba inhibiitoritega).

Varasema seedetrakti kahjustusega patsiente, eriti eakaid, peab juhendama, et nad teataksid kõikidest ebaharilikest seedetrakti sümptomitest (eriti seedetrakti veritsusest), eriti ravi algjärgus.

Patsientidel, kes saavad kaasuvat ravi teiste ravimitega, mis võivad suurendada haavandumise või veritsusriski, nt hepariin geriaatrilisel või ravinäidustusel, antikoagulandid (nt varfariin) või teised MSPVA-d, k.a atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastases annuses (≥ 500 mg üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase kogusena), ei ole samaaegne ravi meloksikaamiga soovitatav (vt lõik 4.5).

Kui meloksikaamiga ravitaval patsiendil tekib seedetrakti veritsus või haavandumine, tuleb ravi lõpetada.

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (nt haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), sest need võivad haigust ägestada (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

Meloksikaami kasutamisel on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest: Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermolüüsist. Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide tunnustest ja sümptomitest ning vajadusest nahareaktsioone tähelepanelikult jälgida. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermolüüsi tekkerisk on kõrgeim esimestel ravinädalatel. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermolüüsi sümptomite või tunnuste (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestakahjustusega) tekkimisel tuleb ravi meloksikaamiga kohe lõpetada. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermolüüsi parimad ravitulemused saadakse varajasel diagnoosimisel ning mis tahes kahtlustatava ravimi manustamise kohesel katkestamisel. Parem prognoos on seotud ravi varajase katkestamisega. Kui patsiendil tekkis meloksikaami kasutamisel Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermolüüs, **ei tohi** seda patsienti **enam kunagi** meloksikaamiga ravida.

Maksa- ja neerutalituse näitajad

Sarnaselt teiste MSPVA-dega on teatatud transaminaaside aktiivsuse, bilirubiinisalduse või teiste maksatalitluse näitajate juhuslikust tõusust seerumis, samuti seerumi kreatiini sisalduse ja vere uurealämmastiku tõusust ning teistest laboratoorsete näitajate hälvetest. Enamik neist juhtudest olid mööduvad ja kerged kõrvalekalded. Kui mõni nimetatud kõrvalekalletest osutub märkimisväärseks või püsivaks, tuleb meloksikaamiga ravi lõpetada ja teha asjakohased uuringuid.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

MSPVA-d pärsivad renaalsete prostaglandiinide veresooni laiendavat toimet ja võivad põhjustada funktsionaalset neerupuudulikkust glomerulaarfiltratsiooni vähenemise tõttu. See kõrvaltoime on annusest sõltuv. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist soovitatakse diureesi ja neerutalitlust hoolikalt jälgida järgnevate riskifaktoritega patsientidel:

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

MSPVA-d võivad harva põhjustada interstiitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, neeru medullaarset nekroosi või nefrootilist sündroomi.

Hemodialüüsravi saaval terminalse neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg (üks 7,5 mg tablett või pool 15 mg tabletti). Kerge või mõõduka neerutalituse kahjustusega patsientidel (nt patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole vaja annust vähendada.

Toimed südame-veresoonele ja ajuveresoontele

Patsiente, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, peab asjakohaselt jälgima ja juhendama, sest seoses MSPVA-dega on täheldatud vedelikupeetust ja turseid.

Riskirühma patsientide puhul soovitatakse vererõhu kliinilist jälgimist enne ravi ja eriti ravi alguses meloksikaamiga .

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed on näidanud, et mõnede MSPVA-de kasutamisega (eriti suurte annuste ja pikaajalise ravi korral) võib kaasneda arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkti või insuldi) riski väike tõus. Andmeid ei ole piisavalt, et seda riski meloksikaami puhul välistada.

Adekvaatselt ravimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, väljakujunenud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või ajuveresoonehaigusega patsiente tohib meloksikaamiga ravida ainult pärast põhjalikku kaalutlemist. Samuti peab hoolikalt kaaluma pikaajalise ravi alustamist patsientidel, kellel on südame-veresoonehaiguse ohutegurid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine).

Naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetus

MSPVA-d võivad põhjustada naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetust ning mõjutada diureetikumide naatriumit väljutavat toimet. Antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetav toime võib nõrgeneda (vt lõik 4.5). Selle tulemuseks võib tundlikel patsientidel olla tursete, hüpertensiooni või südamepuudulikkuse teke või ägenemine. Seetõttu tuleb riskipatsiente kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperkaleemia

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

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eakad, halvas üldseisundis või nõrgestatud patsiendid taluvad kõrvaltoimeid sageli halvemini, mistõttu tuleb neid hoolikalt jälgida. Sarnaselt teiste MSPVA-dega vajavad erilist tähelepanu eakad, kellel

sageli on neeru-, maksa- ja südamealitus kahjustunud. Eakatel on MSPVA-de kõrvaltoimeid sagedamini, eriti seedetrakti veritsust ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

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

Sarnaselt kõikide teiste ravimitega, mis teadaolevalt pärivad tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi, võib ka meloksikaam kahjustada viljakust ega ole seetõttu soovitatav naistele, kes plaanivad rasestuda.

Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatust, peab kaaluma ravi lõpetamist meloksikaamiga.

Laktoositalumatus

See ravimpreparaat 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

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

Hüperkaleemiaga seotud ohud

Teatud ravimid või farmakoterapeutilised rühmad võivad soodustada hüperkaleemia teket: kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid, MSPVA-d, hepariinid (madalmolekulaarsed ja fraktsioneerimata), tsüklosporiin, takroliimus ja trimetoprim.

Hüperkaleemia teke võib sõltuda täiendavatest riskifaktoritest.

Risk suureneb, kui meloksikaami kasutatakse koos ülalnimetatud ravimitega.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, k.a atsetüülsalitsüülhape

Koosmanustamine teiste MSPVA-dega, k.a atsetüülsalitsüülhappega ≥ 500 mg üksikannusena või ≥ 3 g ööpäevase koguannusena ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Mitme MSPVA samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti haavandumise või veritsuse ohtu sünergilise toime tõttu.

Kortikosteroidid

Samaaegsel ravil kortikosteroididega peab olema ettevaatlik, sest veritsemise ja seedetrakti haavandumise risk on suurem.

Antikoagulandid või hepariin

Trombotsüütide funktsiooni pärssimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse tõttu on veritsusrisk märkimisväärselt kõrgem. MSPVA-d võivad võimendada antikoagulantide, nt varfariini toimet (vt lõik 4.4). MSPVA-sid ei soovitata kasutada samaaegselt antikoagulantidega või hepariiniga geriaatrilisel näidustusel või raviannustes (vt lõik 4.4). Ülejäänud juhtudel (nt profülaktilistes annustes) peab hepariini kasutamise olema ettevaatlik suurenenud veritsusohu tõttu. INR-i hoolikas jälgimine on vajalik, kui sellist kombinatsiooni ei ole võimalik vältida.

Trombolüütikumid ja antiagregandid

Veritsusrisk on suurenenud trombotsüütide funktsiooni pärssimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse tõttu.

Selektiivsed serotonini tagasihaarde inhibiitorid

Seedetrakti veritsusrisk on suurenenud.

Diureetikumid, AKE-inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel kahjustatud neerutalitusega patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või neerutalituse kahjustusega

eakad) võib AKE-inhibiitori või angiotensiin-II antagonistiga manustamine koos tsüklooksügenaasi inhibiitoritega põhjustada neerutalituse edasist halvenemist, k.a ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiente tuleb adekvaatselt hüdreerida ning peab kaaluma neerutalituse jälgimist pärast kaasuva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt (vt lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beetablokaatorid)

Beetablokaatorite antihüpertensiivne toime võib nõrgeneda (vasodilateeriva toimega prostaglandiinide inhibeerimise tõttu).

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus)

MSPVA-d võivad suurendada kaltsineuriini inhibiitorite nefrotoksilisust renaalse prostaglandiini vahendatud toimete kaudu. Kombineeritud ravi ajal tuleb neerutalitust hoolikalt jälgida, eriti eakatel.

Deferasiroks

Samaaegsel ravil meloksikaami ja deferasiroksiga peab olema ettevaatlik seedetrakti kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu.

Emakasisesed vahendid

On teatatud emakasiseste vahendite efektiivsuse vähenemisest MSPVA-de toimel, kuid see vajab täiendavat kinnitamist.

Farmakokineetilised koostoimed: meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale.

Liitium

MSPVA-d tõstavad liitiumi taset seerumis (liitiumi renaalse eritumise vähenemise tõttu), mis võib jõuda toksilise väärtuseni. Liitiumit ja MSPVA-sid ei ole soovitatav koos kasutada (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb liitiumi kontsentratsiooni vereplasmas hoolikalt jälgida meloksikaami ravi alguses, annuse muutmisel ja ravi lõpetamisel.

Metotreksaat

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ning seeläbi suurendada metotreksaadi kontsentratsiooni vereplasmas. Metotreksaadi suuri annuseid (≥ 15 mg/nädalas) kasutavatel patsientidel ei ole samaaegne MSPVA-de kasutamine seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4). Samuti tuleb arvestada MSPVA ja metotreksaadi koostoime võimalust metotreksaadi väikseid annuseid kasutavatel patsientidel, eriti kahjustunud neerutalituse korral. Juhul, kui kombineeritud ravi on vajalik, tuleb jälgida verenäitajaid ja neerutalitust. Kui 3 päeva jooksul kasutatakse nii MSPVA-d kui metotreksaati, tuleb olla eriti tähelepanelik, sest metotreksaadi tase vereplasmas võib tõusta ning põhjustada toksilisuse suurenemist.

Ehkki samaaegne ravi meloksikaamiga ei mõjutanud oluliselt metotreksaadi (15 mg/nädal) farmakokineetikat, tuleb arvestada sellega, et MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi hematoloogilist toksilisust (vt eespool ja lõik 4.8)

Pemetrekseed

Pemetrekseediga ravitavatel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) patsientidel tuleb meloksikaami manustamine katkestada vähemalt 5 päeva enne kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist. Kui meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegne manustamine on vajalik, peab patsiente hoolikalt jälgima, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti kõrvaltoimete sümptomite ja nähtude suhtes.

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 45 ml/min) patsientidele ei ole meloksikaami ja pemetrekseedi koosmanustamine soovitatav.

Normaalse neerutalitusega (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidel võib meloksikaam annuses 15 mg vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ja suurendada pemetrekseedi võimalike kõrvaltoimete teket. Meloksikaami annuses 15 mg ja pemetrekseedi samaaegsel manustamisel normaalse neerutalitusega (kreatiniini kliirens ≥ 80 ml/min) patsientidele peab olema ettevaatlik.

Farmakokineetilised koostoimed: teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale

Kolestüramiin

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

Samaaegselt manustatud antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiiniga ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib rasedust ja/või embrüo/loote arengut kahjustada. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad raseduse katkemise, südame väärarengute ning gastroskiisi riski suurenemisele pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse algjärgus. Südame-veresoonkonna väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. See risk suureneb tõenäoliselt proportsionaalselt annuse suuruse ja ravi kestusega. Loomadel on tõestatud, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine põhjustab implantatsioonieelse ja – järgse tiinuse katkemise sagenemist ja loote suremuse tõusu. Lisaks on teatatud erinevate väärarengute, k.a südame-veresoonkonna väärarengute sagenemisest loomadel, kellele manustati prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodil.

Meloksikaami ei tohi raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada ilma tungiva vajaduseta. Kui meloksikaami manustatakse raseduda püüdvale naisele või raseduse esimesel või teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike ja ravi kestus võimalikult lühike.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada

- lootel
 - kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
 - neerutalituse häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos lootevee vähesusega;
- emal ja vastsündinul raseduse lõpul
 - veritsusaja võimalikku pikenemist ja agregatsioonivastast toimet, mis võib ilmnedagi isegi väga väikeste annuste korral;
 - emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tulemuseks võib olla sünnitustegevuse hiline mine või pikenemine.

Meloksikaam on raseduse kolmandal trimestril seetõttu vastunäidustatud.

Imetamine

MSPVA-d erituvad rinnapiima, meloksikaami osas ei ole teadaolevaid erinevusi. Manustamine imetavale emale ei ole seetõttu soovitatav.

Fertiilsus

Meloksikaam, nagu ka kõik teised tsüklooksügenaasi/prostaglandiini sünteesi pärssivad ravimid, võib mõjutada viljakust; seetõttu ei soovitata seda naistele, kes plaanivad rasestuda. Naistel, kellel on viljastumisprobleeme või kellele tehakse viljatusuuringuid, tuleb ravi meloksikaamiga katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiifiliselt uuritud. Farmakodünaamilisel profiilil ja teatatud kõrvaltoimete põhjal on siiski tõenäoline, et meloksikaam ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Kui ilmnevad nägemishäired või unisus, peapööritus või teised kesknärvisüsteemi häired, on soovitatav hoiduda tegevustest, mis nõuavad suuremat tähelepanelikkust (nt autojuhtimine ja masinate käsitlemine).

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on gastrointestinaalsed. Võivad tekkida peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti veritsus, mis võivad lõppeda surmaga, eriti eakatel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on teatatud iiveldusest, oksendamisest, kõhulahtisusest, meteorismist, kõhukinnisusest, düspepsiast, kõhuvalust, veriroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Teatud on rasketest nahareaktsioonidest, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs (vt lõik 4.4).

b) Kõrvaltoimete tabel

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad vastavatel esinemissagedustel, mida täheldati 27 kliinilises uuringus ravi kestusega vähemalt 14 päeva. Informatsioon põhineb kliinilistel uuringutel, milles osales 15197 patsienti, keda oli ravitud meloksikaami 7,5 või 15 mg ööpäevaste suukaudsete annustega kuni üheaastase perioodi jooksul.

Lisatud on kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi kasutades kokkuleppelisi määratlusi:

väga sage:	>1/10,
sage:	>1/100 kuni <1/10,
aeg-ajalt:	>1/1000 kuni <1/100,
harv:	>1/10 000 kuni <1/1000,
väga harv:	<1/10 000,
teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Vererakkude arvu muutused (k.a. erinevad valged vererakud) Leukopeenia Trombotsütopeenia
	Väga harv	Agranulotsütoos (vt lõik c)
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Allergilised reaktsioonid, v.a anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid
	Teadmata	Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Harv	Meeleolu muutused Õudusunenäod
	Teadmata	Segasusseisund Desorienteeritus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pööritustunne Uimasus
<i>Silma kahjustused</i>	Harv	Nägemishäired, sh hägune nägemine Konjunktiviit
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Vertiigo
	Harv	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Harv	Palpitatsioonid
	MSPVA-dega ravi käigus on teatatud südamepuudulikkusest.	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Vererõhu tõus (vt lõik 4.4) Kuumahood
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	Astma isikutel, kes on allergilised atsetüülalüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Düspepsia Oksendamine Iiveldus Kõhuvalu Kõhukinnisus Kõhupuhitus Diarröa
	Aeg-ajalt	Varjatud või makroskoopiline verejooks seedetraktist Gastriit Stomatiit Rõhksused
	Harv	Koliit Mao-kaksteistsõrmiksoole haavand Ösofagiit
	Väga harv	Seedetrakti perforatsioon
	Teadmata	Pankreatiit
	Seedetrakti verejooks, haavand või perforatsioon, mis võib mõnikord olla raskekujuline ja eluohtlik, eriti eakatel (vt lõik 4.4).	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Aeg-ajalt	Mööduv maksatalitluse häire (nt transaminaaside või bilirubiini aktiivsuse tõus)
	Väga sage	Hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Angioödeem Sügelus Lööve
	Harv	Urtikaaria
	Väga harv	Villiline dermatiit Multiformne erüteem Rasked nahareaktsioonid, millest on teatatud: Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Valgustundlikkuse reaktsioon
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Naatriumi- ja veepeetus Hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5) Kõrvalekalle neerutalitluse näitajates (kreatiini ja/või kusihappe sisalduse suurenemine seerumis)

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Väga harv	Äge funktsionaalne neerupuudulikkus, eriti ohuteguritega patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Ödeem, sh jalgade tursed

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Samaaegselt meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on väga harva teatatud agranulotsütoosist (vt lõik 4.5).

d) Kõrvaltoimed, mida ei ole seni täheldatud seoses selle ravimiga, kuid mida üldiselt peetakse seotuks teiste sama klassi ravimitega.

Orgaaniline neerukahjustus, mille tagajärjeks võib olla äge neerupuudulikkus: väga harva on täheldatud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarset nekroosi, nefrootilist sündroomi ja papillaarset nekroosi (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 ägedale üleannustamisele järgnevad sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja epigastriaalvaluga, mis mööduvad üldiselt toetava raviga. Võib tekkida seedetrakti veritsus.

Raske mürgistuse tagajärjel võivad tekkida hüpertensioon, äge neerupuudulikkus, maksatalituse häire, respiratoorne depressioon, kooma, krambid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus. MSPVA-de terapeutiliste annuste manustamisel on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest ning need võivad tekkida ka pärast üleannustamist.

MSPVA-sid üleannustanud patsiendid peavad saama sümptomaatilist ja toetavat ravi. Kliinilises uuringus tõestati meloksikaami kiirendatud eemaldamine kolestüramiini suukaudsel manustamisel 4 g kolm korda ööpäevas.

Seedetrakti raskete kahjustuste raviks võib kasutada antatsiide või H₂-retseptorite antagonistide.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained.

ATC-kood: M01AC06

Toimemehhanism

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

Meloksikaami põletikuvastane aktiivsus on tõestatud põletiku standardmudelites. Sarnaselt kõigi teiste MSPVA-dega, on meloksikaami täpne toimemehhanism teadmata. Vähemalt üks toimemehhanism on siiski ühine kõigile MSPVA-dele (k.a meloksikaamile): teadaolevate põletikumediaatorite - prostaglandiinide - biosünteesi pärssimine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, mida ilmestab selle suur absoluutne biosaadavus (89%) pärast suukaudset (kapslite) manustamist. Tabletid, suukaudne suspensioon ja kapslid on bioekvivalentsed. Pärast meloksikaami ühekordset annust saavutatakse keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas suspensiooni puhul 2 tunni jooksul ja tahke suukaudse ravimvormi (tabletid ja kapslid) puhul 5...6 tunni jooksul.

Korduvmanustamisel saavutatakse püsikontsentratsioonid 3 kuni 5 päeva jooksul. Manustamine üks kord ööpäevas tekitab vereplasmas 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}). Meloksikaami maksimaalne püsikontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 5 kuni 6 tunni jooksul vastavalt tableti, kapsli ja suukaudse suspensiooni korral. Söök ei muuda meloksikaami imendumise ulatust pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Meloksikaam metaboliseerub ulatuslikult maksas. Uriinis on tuvastatud neli erinevat meloksikaami metaboliiti, mis on kõik farmakoloogiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit 5'-karboksümetoksikaam (60% annusest) moodustub oksüdatsiooni teel vahemetaboliidist 5'-hüdrosümetüülmeloksikaamist, mis samuti vähemal määral eritub (9% annusest). *In vitro* uuringud on näidanud, et selles metaboolses rajas on oluline CYP2C9; vähesel määral osaleb isoensüüm CYP3A4. Peroksidaasi aktiivsusest sõltub tõenäoliselt kahe ülejäänud metaboliidi moodustumine, mille osakaal manustatud annusest on vastavalt 16% ja 4%.

Eritumine

Meloksikaam eritub valdavalt metaboliitidena võrdselt uriini ja väljaheitega. Vähem kui 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatult väljaheitega, kusjuures uriinis leidub esialgselt ühendist ainult jälgi.

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Meloksikaami farmakokineetika on pärast suukaudset või lihasesisest manustamist terapeutilises annusevahemikus 7,5 mg kuni 15 mg lineaarne.

Erirühmad

Maksa-/neerupuudulikkus

Maksapuudulikkus ja kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel suurenes kogukliirens märkimisväärselt. Terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel ilmnas valkude seondumise vähenemine. Terminaalse neerupuudulikkuse korral võib suurenenud jaotusruumala põhjustada vaba meloksikaami kontsentratsiooni tõusu, mistõttu ööpäevast annust 7,5 mg ei tohi ületada (vt lõik 4.2).

Eakad

Eakatel meestel on keskmised farmakokineetilised näitajad võrreldavad noorte meestega. Eakatel naistel on AUC väärtused kõrgemad ja poolväärtusajad pikemad kui noortel mees- ja naissoost isikutel. Keskmise plasmakliirens püsikontsentratsiooni korral on eakatel patsientidel veidi madalam kui noorematel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes oli meloksikaami toksikoloogiline profiil võrreldav teiste MSPVA-dega: pärast suurte annuste pikaajalist manustamist täheldati kahel loomaliigil seedetrakti haavandeid ja erosioone ning neeru papillaarset nekroosi.

Suukaudse manustamise reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud rottidega on näidanud ovulatsioonide vähenemist ja implantatsioonide pärssimist ning embrüotoksilisi toimeid (suurenenud resorptsioon) emale toksiliste annuste (vähemalt 1 mg/kg) korral. Reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilistes uuringutes rottide ja küülikutega ei ilmnenud teratogeenset toimet rottidel annustega kuni 4 mg/kg ja küülikutel 80 mg/kg.

Uuritud annused ületasid kliinilise annuse (7,5...15 mg) 5...10 korda (mg/kg suhte alusel; patsiendil kehakaaluga 75 kg). Kirjeldatud on fetotoksilisi toimeid tiinuse lõpul, mis on ühised kõigile prostaglandiinide sünteesi inhibiitoritele.

In vitro ega *in vivo* ei ole avastatud tõendeid mutageensetest toimetest.

Kliinilises praktikas kasutatavatest annustest suuremate korral ei ole hiirtel ega rottidel täheldatud kartsinogeensuse riski.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis,
eelželatiniseeritud tärklis,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
naatriumsitraat,
laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiinium blisterpakend
Pakendid: 10, 30 või 50 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Mexolan 7,5 mg: 525606
Mexolan 15 mg: 525706

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

20.10.2006/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2017