

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lormed 7,5 mg, tabletid

Lormed 15 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 7,5 või 15 mg meloksikaami.

INN. Meloxicamum

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Lormed 7,5 mg

Laktoos (laktoosmonohüdraadina) 40,85 mg.

Lormed 15 mg

Laktoos (laktoosmonohüdraadina) 81,70 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Lormed 7,5 mg

Kahvatukollased ümmargused tabletid, poolitusjoonega ühel poolel.

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

Lormed 15 mg

Kahvatukollased ümmargused tabletid, poolitusjoonega ühel poolel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lormed on näidustatud täiskasvanutele ja üle 16-aastastele noorukitele.

Osteoartroosi ägenemiste lühiajaline sümptomaatiline ravi.

Reumatoidartriidi või anküloseeriva spondüliidi 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 seisundi sümptomaatiliseks leevenduseks ja ravivastust tuleb perioodiliselt üle hinnata, eriti osteoartroosiga patsientidel.

Lormed 7,5 mg

- Osteoartroosi ägenemised: 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tabletti).

Kui paranemist ei ole märgata, võib vajadusel annust suurendada kuni 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti).

- Reumatoidartriit või anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (kaks 7,5 mg tabletti) (vt ka lõik „Patsientide erigrupid“ allpool).

Vastavalt ravivastusele võib annust vähendada kuni 7,5 mg ööpäevas (üks 7,5 mg tabletti).

Lormed 15 mg

- Osteoartroosi ägenemised: 7,5 mg ööpäevas (pool 15 mg tabletti).

Kui paranemist ei ole märgata, võib vajadusel annust suurendada kuni 15 mg ööpäevas (üks 15 mg tabletti).

- Reumatoidartriit või anküloseeriv spondüliit: 15 mg ööpäevas (üks 15 mg tabletti) (vt ka lõik „Patsientide erigrupid“ allpool).

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

ÄRGE ÜLETAGE ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.

Patsientide erigrupid

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

Soovitav annus reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi pikaajaliseks raviks eakatel on 7,5 mg ööpäevas. Kõrvaltoimetest enim ohustatud patsiendid peavad alustama ravi annusega 7,5 mg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

Raske neerupuudulikkusega dialüüsravil patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg.

Kerge või keskmise neerukahjustuse korral (nt patsiendid kreatiniini kliirensiga enam kui 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik (Raske neerupuudulikkusega mittediaalüüsipatsiendid, vt lõik 4.3).

Maksakahjustus (vt lõik 5.2)

Kerge või keskmise maksakahjustuse korral ei ole annuse vähendamine vajalik (Raske maksapuudulikkusega patsiendid, vt lõik 4.3).

Lapsed

Lormed 7,5 mg ja 15 mg tabletid on lastele ja alla 16-aastastele noorukitele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimit on saadaval ka teistes, rohkem sobivates tugevustes.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kogu ööpäevane annus tuleb sisse võtta ühe korraga söögi ajal koos vee või mõne muu vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

See ravimpreparaat 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 abiainete suhtes või ülitundlikkus sarnase toimega ainete suhtes, nt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), aspiriin. Meloksikaami ei tohi anda haigetele, kellel aspiriin või teised mittesteroidsed põletikuvastased ained on põhjustanud astma sümptomeid, ninapolüüpe, angioödeemi või urtikaariat;
- anamneesis varasema MSPVA-de kasutamisega seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam eristatavat tõestatud haavandumise või verejooksu juhtu);

- raske maksafunktsiooni kahjustus;
- mittediaalüüsitav raske neerupuudulikkus;
- seedetrakti verejooks, anamneesis tserebrovaskulaarne verejooks või teised veritsushäired;
- raske südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Ebapiisava ravitoime ilmnemisel ei tohi ületada soovituslikku maksimaalset ööpäevast annust ega ravile lisada muud MSPVA-d, kuna sel juhul võib toksilisuse oht suurened, samas kui parem ravitoime ei ole tõestatud. Meloksikaami samaaegset kasutamist teiste MSPVA-dega, sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, tuleb vältida.

Meloksikaam ei sobi ägeda valu leevendust vajavatele patsientidele.

Kui mõningate päevade möödudes paranemist ei toimu, tuleb raviplaan üle vaadata.

Enne meloksikaamravi alustamist tuleb veenduda, kas patsiendi anamneesis esinenud ösofagiit, gastriit ja/või peptiline haavand on korralikult välja ravitud. Meloksikaami manustamisel tuleb neid haigeid pidevalt ülalnimetatud sümptomite taastekkimise suhtes jälgida.

Seedetrakti toimed

Seedetrakti veritsusi, haavandumisi või perforatsioone, mis võivad olla letaalsed, on esinenud kõigi MSPVA-dega ravi suvalises faasis kas koos hoiatavate sümptomitega või ilma ja vaatamata tõsiste seedetrakti häirete puudumisele või olemasolule anamneesis.

Seedetrakti veritsuse, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de suuremate annuste korral, haavandi anamneesiga patsientidel – eriti, kui sellega on kaasnenud verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3) – ning eakatel. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada kõige väiksema saadaoleva annusega. Neil patsientidel ning samuti sellistel, kes vajavad samaaegselt aspiriini väikeseid annuseid või teisi seedetrakti tõenäolisi riske suurendavaid ravimeid (vt allpool ja lõik 4.5), tuleb kaaluda kaitsvate preparaatidega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) kombineeritud ravi vajadust.

Patsiendid, kelle anamneesis on seedetrakti toksilisus, eriti eakad, peavad eriti ravi algstaadiumis teatama arstile igast ebatavalisest seedetrakti sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust).

Kombinatsioon meloksikaamiga ei ole soovitatav patsientide puhul, kes saavad kaasuvat ravi haavandite või verejooksude riski suurendavate ravimitega, nt hepariin raviannustes või kasutatuna geriaatrias, suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nt varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või teised mittesteroidsed põletikuvastased ained, või atsetüülsalitsüülhappe manustatuna annuses ≥ 500 mg ühekordselt või ≥ 3 g ööpäevase koguannusena (vt lõik 4.5).

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

MSPVA-sid tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kel on anamneesis seedetrakti haigus (haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), kuna nende seisund võib ägeneda (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus kuna MSPVA-de kasutamisega seoses on teatatud vedeliku retentsioonist ja tursetest.

Riskiga patsientidel on soovitatav esialgne vererõhu kliiniline jälgimine ning eeskätt meloksikaam-ravi alustamise ajal.

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 või insult) vähese kõrgeenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka meloksikaami puhul välistada.

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

Nahareaktsioonid

Seoses MSPVA-de kasutamisega on väga harva teatatud tõsiste, sh letaalsete, nahareaktsioonide tekkest, sh eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.8). Patsientidel on suurim risk selliste reaktsioonide tekkeks ravi alguses, enamusel juhtudest avalduvad need reaktsioonid esimese ravikuu jooksul. Meloksikaam tuleb esimeste nahanähtude, limaskestade kahjustuste või mis tahes muude ülitundlikkusnähtude ilmnemisel ära jätta.

Meloksikaami kasutamisel on täheldatud eluohtlikke nahareaktsioone Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilist epidermise nekrolüüsi (TEN). Patsiente tuleb nõustada ning hoolikalt jälgida nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite osas.

SJS või TEN esinemise kõrgeim risk on ravi esimestel nädalatel.

SJS või TEN sümptomite või tunnuste (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskesta kahjustustega) esinemisel tuleb meloksikaam-ravi katkestada.

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

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

Maksa- ja neerufunktsiooni näitajad

Nagu ka enamuse MSPVA-de puhul, on teatatud seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusust, bilirubiini sisalduse või teiste maksafunktsiooni näitajate tõusust, samuti ka seerumi kreatiniinisalduse ja vere ureaalämmastiku sisalduse tõusust ning muutustes ka teistes laboratoorses näitajates. Toodud näitajate hälbed olid enamikel juhtudest kerged ja mööduvad. Kui aga mõni nimetatud hälvetest osutub oluliseks või püsivaks, tuleb meloksikaami manustamine lõpetada ning rakendada vastavaid uuringuid.

Funktsionaalne neerupuudulikkus

Kuna MSPVA-d inhibeerivad neerude prostaglandiinide vasodilatoorseid omadusi, võivad nad vähenenud glomerulaarfiltratsiooni tõttu tekitada funktsionaalset neerupuudulikkust. See kõrvaltoime on annusest sõltuv. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist soovitatakse hoolikalt jälgida diureesi ja neerufunktsiooni järgnevate riskifaktoritega patsientidel:

- eakad;
- kaasuv ravi nt AKE-inhibiitorite, angiotensiin-II-retseptorite antagonistidega, sartaanidega, diureetikumidega (vt lõik 4.5);
- hüpovoleemia (hoolimata põhjusest);
- südame paispuudulikkus;
- neerupuudulikkus;
- nefrootiline sündroom;
- luupus-nefroopaatia;

- raske maksafunktsiooni kahjustus (seerumi albumiin < 25 g/l või Child-Pugh' skoor \geq 10).

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

Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami ööpäevane annus ületada 7,5 mg. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (nt patsiendid kreatiniini kliirensiga suurem kui 25 ml/min) patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik.

Naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetus

Seoses MSPVA-dega võib tekkida naatriumi-, kaaliumi- ja veepeetus ning diureetikumide natriureetiliste toimete halvenemine. Lisaks võib esineda antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivse toime vähenemine (vt lõik 4.5). Selle tulemuseks võib tundlikel patsientidel olla tursete, südamepuudulikkuse või hüpertensiooni tekkimine või ägenemine. Seetõttu on vajalik riskipatsientide kliiniline jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Hüperkaleemia

Hüperkaleemia teket võib soodustada diabeet või kaasuv ravi teadaolevalt vere kaaliumitaset tõstvate ravimitega (vt lõik 4.5). Sellistel juhtudel tuleb teostada regulaarseid kaaliumi sisalduse mõõtmisi.

Kombinatsioon pemetrekseediga

Pemetrekseedi saavatel kerge või mõõduka 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, tundlikud või nõrgestatud patsiendid ning seetõttu on vajalik nende hoolikas jälgimine. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, vajavad erilist tähelepanu eakad patsiendid, kellel esineb sagedamini neeru-, maksa- ja südamefunktsiooni kahjustusi. Eakatel patsientidel esineb MSPVA-de kõrvaltoimeid sagedamini, eriti seedetrakti veritsust ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda letaalselt (vt lõik 4.2).

Meloksikaam, nagu teisedki MSPVA-d, võib maskeerida samaaegselt kulgevat infektsiooset haigust.

Nagu ka teised tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivad ravimid, võib ka meloksikaami kasutamine kahjustada fertiilsust, mistõttu seda ravimit ei soovitata kasutada naistele, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel esineb häireid seoses rasestumisega või kellel teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb kaaluda meloksikaamravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Kaasasündinud galaktoositalumatuse, laktaasi vaeguse või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Hüperkaleemiaga seotud riskid

Teatavad 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 ülal nimetatud ravimpreparaate.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape

Kombineerimine teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega, atsetüülsalitsüülhappega annuses ≥ 500 mg ühekordselt või ≥ 3 g ööpäevase koguanusena ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), kuna mitme MSPVA samaaegne manustamine võib suurendada sünergilise toime tõttu seedetrakti haavandumise ja verejooksu ohtu.

Kortikosteroidid (nt glükokortikosteroidid)

Manustamine samaaegselt koos kortikosteroididega nõuab tähelepanu suurenenud riski tõttu verejooksu või seedetrakti haavandite tekkeks.

Antikoagulant või hepariin

Arvestatavalt suurenenud verejooksu oht trombotsüütide funktsiooni inhibeerimise ja seedetrakti limaskestast kahjustamise tõttu. MSPVA-d võivad antikoagulantide (nt varfariin, trombiini inhibiitorid ja hüübimisfaktori Xa inhibiitorid) toimet suurendada (vt lõik 4.4). MSPVA-de ja suukaudsete antikoagulantide või geriaatrias või raviannustes hepariini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ülejäänud juhtudel (nt preventiivsed annused) on hepariini manustamisel verejooksu suurenenud riski tõttu vajalik ettevaatus.

Kui sellist kombinatsiooni vältida ei õnnestu, on vajalik hoolikas INR jälgimine.

Trombolüütikumid ja trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid

Suurenenud verejooksu oht trombotsüütide funktsiooni inhibeerimise ja seedetrakti limaskestast kahjustamise tõttu.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)

Seedetrakti verejooksu suurenenud oht.

Diureetikumid, AKE-inhibiitorid ja angiotensiin-II-retseptorite antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnedel neerufunktsiooni häiretega patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad neerufunktsiooni häirega patsiendid) võib AKE-inhibiitorite või angiotensiin-II-retseptorite antagonistide ja tsüklooksügenaasi sünteesi inhibeerivate ainete koosmanustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni häirumist, sh ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Seetõttu tuleb koosmanustamist, eriti eakatel, teostada ettevaatlikult. Haiged peavad olema piisavalt hüdreeritud ning enne kaasuva ravi alustamist ning perioodiliselt selle jooksul tuleb kontrollida neerufunktsiooni näitajaid (vt ka lõik 4.4).

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beetablokaatorid)

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

Kaltsineuriini inhibiitorid (nt tsüklosporiin, takroliimus)

MSPVA-d mõjutavad neerudes prostaglandiinide vahendatud toimeid ning võivad seeläbi suurendada kaltsineuriini inhibiitorite nefrotoksilisust. Kombineeritud ravi ajal tuleb määrata neerufunktsiooni näitajaid. Soovitatav on neerufunktsiooni hoolikas jälgimine, eriti eakatel patsientidel.

Deferasiroks

Deferasiroksi ja meloksikaami samaaegne manustamine võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete riski. Nende ravimpreparaatide kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik.

Farmakokineetilised koostoimed (meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale)

Liitium

On teatud, et MSPVA-d suurendavad liitiumi kontsentratsiooni veres (vähendades liitiumi eritumist neerude kaudu), mis võib saavutada toksilised väärtused. Liitiumi ja MSPVA-de samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui selline kombinatsioon osutub siiski vajalikuks, tuleb liitiumi plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida meloksikaamravi alguses, annuse muutmisel ja lõpetamisel.

Metotreksaat

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ning seega suurendada tema kontsentratsiooni plasmas. Seega ei ole metotreksaadi suuri annuseid (üle 15 mg nädalas) manustavatel patsientidel samaaegne MSPVA-de kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samuti tuleb arvestada MSPVA-de ja metotreksaadi koostoime võimalusega ka metotreksaadi väikseid annuseid kasutavatel patsientidel, eriti kaasneva neerukahjustuse korral. Juhul kui kombineeritud ravi on möödapääsmatu, tuleb jälgida verepilti ja neerufunktsiooni. Kui 3 päeva jooksul kasutatakse nii MSPVA-d kui metotreksaati, tuleb olla ettevaatlik, 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 ülalpool ja 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 katkestades enterohepaatilise ringe, nii et meloksikaami kliirens suureneb 50% võrra ning poolväärtusaeg väheneb 13 ± 3 tunni võrra. Tegemist on kliiniliselt olulise koostoimega.

Antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiini samaaegsest manustamisest tulenevaid kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid ei ole täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib rasedust ja/või embrüonaalset arengut kahjulikult mõjutada. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse varajases faasis võib põhjustada raseduse katkemise, südame väärarengute ja kõhuseinalõhestumuse ohu suurenemist. Kardiovaskulaarsete väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt kuni ligikaudu 1,5%-ni. See risk suureneb arvatavasti vastavalt annuse

suurendamisele ja ravi pikendamisele. On ilmnunud, et loomadel põhjustab prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine implantatsioonieelsete ja –järgsete abortide sagenemist ning embrüonaalse suremuse tõusu. Lisaks on täheldatud loomadel, kellele on manustatud organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid, erinevate väärengute, sh kardovaskulaarsete, esinemissageduse tõusu.

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

Manustatuna raseduse kolmandal trimestril, võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada

lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos lootevee vähesusega;

emal ja vastsündinul raseduse lõpul:

- võimalikku veritsusaja pikenemist ja hüübivusvastast toimet, mis võib tekkida isegi väga väikeste annuste juures;
- emaka kokkutõmmete pärssimist, põhjustades sünnitustegevuse hilinemist või pikenemist.

Seega on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Kuigi puuduvad kogemused meloksikaamiga, on teada, et MSPVA-d erituvad rinnapiima. Seetõttu ei ole imetavatel naistel ravimi manustamine soovitatav.

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.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spetsiifilisi uuringuid autojuhtimist ja masinate käsitsemist mõjutavate toimete kohta ei ole läbi viidud. Lähtudes ravimi farmakodünaamilisest profiilist ja täheldatud kõrvaltoimetest meloksikaam tõenäoliselt ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt nimetatud võimeid. Kui aga peaksid ilmnema nägemishäired, sh ähmane nägemine, pearinglus, unisus, vertiigo või teised kesknärvisüsteemi häired, on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Üldine kirjeldus

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

Seoses MSPVA-de kasutamisega on täheldatud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on gastrointestinaalse olemusega. Võivad esineda peptilised haavandid, perforatsioon või seedetrakti veritsus, mis võivad vahel lõppeda letaalselt, eriti

eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Pärast manustamist on registreeritud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, haavandilist stomatiiti, koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Vähema sagedusega on täheldatud gastriiti.

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

Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedused lähtuvad vähemalt 14 päevase ravikestvusega 27 kliinilise uuringu vastavatest andmetest. Kasutatud info baseerub kliinilistel uuringutel, mis hõlmasid 15197 patsienti, kellele manustati kuni ühe aasta jooksul meloksikaami tablette või kapsleid suukaudselt annustes 7,5 või 15 mg ööpäevas.

Toodud kõrvaltoimete hulgas on ka need, millest on teatatud alles turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse järgi vastavalt järgmisele jaotusele:

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

b) Kõrvaltoimete loetelu

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia.

Harv: vere vormelementide arvu muutused (sh erinevate valgeliblede arvus): leukotsütopeenia, trombotsütopeenia.

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

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid, teised kui anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid.

Teadmata: anafülaktilised reaktsioonid, anafülaktoidsed reaktsioonid.

Psühhiaatrilised häired

Harv: meeleolu muutused, hirmuunenäod.

Teadmata: segasusseisund, desorienteeritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus, unisus.

Silma kahjustused

Harv: nägemishäired, k.a hägune nägemine, konjunktiviit.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo.

Harv: tinnitus.

Südame häired

Harv: palpitatsioonid.

Seoses MSPVA-de kasutamisega on täheldatud südamepuudulikkuse teket.

Vaskulaarsed häired

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: astma inimestel, kes on allergilised aspiriini või teiste MSPVA-de suhtes.

Seedetrakti häired

| | |
|------------|---|
| Väga sage: | seedetrakti kõrvaltoimed, nagu düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, kõhulahtisus. |
| Aeg-ajalt: | varjatud või makroskoopiline seedetrakti verejooks, stomatiit, gastriit, röhitsemine. |
| Harv: | koliit, kaksteistsõrmiku haavand, ösofagiit. |
| Väga harv: | seedetrakti perforatsioon. |
| Teadmata: | pankreatiit. |

Seedetrakti verejooks, haavandid või perforatsioon võivad vahel olla raskekujulised ja potentsiaalselt letaalsed, eriti eakatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

| | |
|------------|---|
| Aeg-ajalt: | maksafunktsiooni häired (nt transaminaaside või bilirubiini aktiivsuse tõus). |
| Väga harv: | hepatiit. |

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

| | |
|------------|---|
| Aeg-ajalt: | angioödeem, kihelus, lööve. |
| Harv: | Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, urtikaaria. |
| Väga harv: | bulloosne dermatiit, multiformne erüteem. |
| Teadmata: | fotosensibilisatsioon. |

Neerude ja kuseteede häired

| | |
|------------|---|
| Aeg-ajalt: | naatriumi ja vee retentsioon, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), neerufunktsiooni näitavate analüüside muutused (seerumi kreatiniini ja/või uurea sisalduse tõus). |
| Väga harv: | äge neerupuudulikkus, eriti riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4). |

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

| | |
|------------|----------------------------|
| Aeg-ajalt: | tursed, sh jalgade tursed. |
|------------|----------------------------|

c) Informatsioon, mis iseloomustab üksikuid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid

Väga harvadel juhtudel on meloksikaami ja teisi potentsiaalselt müelotoksilisi ravimeid kasutanud patsientidel täheldatud agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

d) Kõrvaltoimed, mida ei ole täheldatud seoses antud ravimiga, kuid mida peetakse üldiselt omaseks teistele antud klassi kuuluvatele ravimitele

Orgaaniline neerukahjustus, mille tagajärjeks võib olla äge neerupuudulikkus: väga harva on registreeritud interstitsiaalset nefriiti, ägedat tubulaarset nekroosi, nefrootilist sündroomi ja papillinekroosi (vt lõik 4.4).

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 ägeda üleannustamisega kaasnevad sümptomid piirnevad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja valuga epigastriumis, mis on toetavate meetmete rakendamisel üldiselt pöörduvad. Esineda võib seedetrakti verejooks. Raske mürgistus võib viia hüpertensiooni, ägeda neerupuudulikkuse, maksa düsfunktsiooni, hingamise pärssumise, kooma, krampide, kardiovaskulaarse kollapsi ja südameseiskuseni. MSPVA-de manustamisel terapeutilistes annustes on täheldatud anafülaktoideid reaktsioone, mis võivad kaasneda ka üleannustamisega. Pärast MSPVA-de üleannustamist tuleb patsiendil rakendada sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Kliinilises uuringus on näidatud, et kolestüramiin annuses 4 g, manustatuna suukaudselt 3 korda ööpäevas kiirendab meloksikaami eritumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Meloksikaami põletikuvastane aktiivsus on tõestatud põletiku kõikide standardmudelite puhul. Nagu teistegi MSPVA-de puhul, ei ole täpne toimemehhanism teada. Kuid vähemalt üks ühine toimemehhanism on kõikidel MSPVA-del (sh meloksikaam): tuntud põletikumediaatorite (prostaglandiinide) biosünteesi pärssimine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, mida näitab suur absoluutne biosaadavus, ligikaudu 90%, pärast suukaudset (kapslid) manustamist. Tabletid, suukaudne suspensioon ja kapslid on bioekvivalentsed.

Pärast meloksikaami ühekordset suukaudset manustamist tekib keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon suspensiooni puhul keskmiselt 2 tunni jooksul ning tahkete suukaudsete ravimvormide (kapslid ja tabletid) puhul 5...6 tunni jooksul.

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} tasakaalukontsentratsioonid). Tasakaalu seisundi korral tekib meloksikaami keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tablettide, kapslite ja suukaudse suspensiooni puhul vastavalt 5...6 tunni jooksul. Pikaajalise, üle aasta kestva raviga, püsivad ravimi samasugused kontsentratsioonid nagu siis, kui tasakaalukontsentratsioon on alles esmaselt saavutatud. Samaaegne toidu tarvitamine ega anorgaaniliste antatsiidide kasutamine ei muuda suukaudset manustatud meloksikaami imendumise ulatust.

Jaotumine

Meloksikaam seondub väga tugevasti plasmavalkudega, peamiselt 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 ligikaudu 16 l, kusjuures erinevuskoeffitsiendid on vahemikus 11...32%.

Biotransformatsioon

Meloksikaam metaboliseerub maksas suures ulatuses. Uriinis on identifitseeritud 4 erinevat metaboliiti, mis kõik on farmakodünaamiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit, 5'-karboksümetiloksikaam (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 muutmatault 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, veeniseseid või pärasoolekaudseid annuseid ligikaudu 7...12 ml/min.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erigrupid

Maksa-/neerupuudulikkusega patsiendid

Maksa- ega kerge või keskmine neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. 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. Sellisel juhul ei tohi ületada ööpäevast annust 7,5 mg (vt lõik 4.2).

Eakad

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 oli keskmine plasmakliirens tasakaalukontsentratsiooni korral veidi aeglasem kui noorematel täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes on leitud, et meloksikaami ja MSPVA-de toksikoloogiline profiil on identne: seedetrakti haavandid ja erosioonid ning suurte annuste pikaajalisel manustamisel neeru papillinekroos, mida täheldati kahel loomaliigil.

Rottidega läbiviidud suukaudsed reproduktsioonitoksilisuse uuringud on näidanud ovulatsioonide vähenemist ja implantatsioonide pärssimist ning embrüotoksilisi toimeid (suurenenud resorptsioon) emasloomale toksiliste annuste korral 1 mg/kg ja üle selle. Rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud teratogeensust suukaudsete annuste puhul kuni 4 mg/kg rottidel ning 80 mg/kg küülikutel.

Kahjustavad annused ületasid kliinilise annuse (7,5...15 mg) 5- kuni 10-kordselt, arvestatuna mg/kg põhinevate annuste alusel (75 kg inimesel). Samuti on kirjeldatud fetotoksilisi toimeid tiinuse lõpus nii nagu kõigi prostaglandiini sünteesi inhibiitorite puhul. Ravimi mutageense toime kohta ei ole leitud tõendeid *in vitro* ega *in vivo* katsetes. Hiirtel ja rottidel ei ole leitud kartsinogeense toime ohtu ka annuste korral, mis ületasid väga suurel määral kliinilises praktikas kasutatavaid annuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos,
preželatiniseeritud maisitärklis,
laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,

naatriumtsitraat,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC ja kõva alumiiniumfoolium blister.

Pappkarp, milles on 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 või 1000 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 1, 140 00 Praha 4,
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Lormed 7,5 mg, tabletid: 494105

Lormed 15 mg, tabletid: 494005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2017