

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RECOXA, 7,5 mg tabletid

RECOXA, 15 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 7,5 mg meloksikaami

Üks tablett sisaldab 15 mg meloksikaami

INN. *Meloxicamum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Üks 7,5 mg tablett sisaldab 59,85 mg laktoosmonohüdraati ja 3,52 mg naatriumi.

Üks 15 mg tablett sisaldab 119,7 mg laktoosmonohüdraati ja 7,04 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tabletid.

RECOXA 7,5 mg tabletid: helekollased, ümmargused, kaksikkumerad, viltuste servadega, neil on tableti ühel poolel üksteise kohal reljeefselt kujutatud "B" ja "18", teine pool sile.

RECOXA 15 mg tabletid: helekollased, ümmargused, kaksikkumerad, viltuste servadega, poolitusjoonega, neil on ülalpool poolitusjoont reljeefselt kujutatud „B” ja allpool poolitusjoont „19”, teine pool sile.

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

Kogu ööpäevane annus tuleb manustada ühekordse annusena.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Regulaarselt tuleb üle hinnata patsiendi sümptomite leevendamise vajadust ja ravivastust, eriti osteoartroosiga patsientidel.

##### *Osteoartroosi ägenemine*

7,5 mg ööpäevas.

Kui paranemist ei täheldata, võib vajadusel annust suurendada kuni 15 mg ööpäevas.

*Reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit*

15 mg ööpäevas (vt ka allpool lõik „Patsientide erigrupid“).

Vastavalt terapeutilisele vastusele võib annust vähendada 7,5 mg-ni ööpäevas.

**ÄRGE ÜLETAGE MAKSIMAALSET ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.**

#### Patsientide erigrupid

*Eakad ja patsiendid, kellel on suurenenud risk kõrvaltoimete tekkimiseks (vt lõik 5.2)*

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

*Neerukahjustus (vt lõik 5.2)*

Raske neerupuudulikkusega dialüüsravil olevatel patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (nt patsiendid kreatiini kliirensiga enam kui 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik. (Raske neerupuudulikkusega (mitte-dialüüsi) patsientide kohta vt lõik 4.3.)

*Maksakahjustus (vt lõik 5.2)*

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

*Lapsed*

Meloksikaam on lastel ja alla 16-aastastel noorukitel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata koos vee või mõne muu vedelikuga söögi ajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

See ravimpreparaat on vastunäidustatud järgmistes olukordades:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes,
- ülitundlikkus sarnase toimega ravimite, nt MSPVA-de, atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin) suhtes. Meloksikaami ei tohi anda patsientidele, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de võtmine on põhjustanud astma sümptomeid, nina polüpoosi, angioneurootilist turset või urtikaariat,
- anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon, mis on seotud varasema MSPVA-raviga,
- äge või anamneesis olnud taastuv peptiline haavand/verejooks (kaks või enam eristatavat tõestatud haavandi episoodi või verejooksu),
- seedetrakti verejooks, tserebrovaskulaarne verejooks või teised veritsusega seotud seisundid,
- raske maksapuudulikkus,
- mitte-dialüüsitar raske neerupuudulikkus,
- lapsed ja alla 16-aastased noorukid,
- raseduse kolmas trimester,
- raske südamepuudulikkus.

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

Kõrvaltoimeid on võimalik vältida, kasutades minimaalset efektiivset annust lühima sümptomite kontrolli alla saamise aja jooksul (vt lõik 4.2 ja seedetrakt ja kardiovaskulaarsed riskid allpool).

Puuduliku ravitoime korral ei tohi maksimaalset soovituslikku ööpäevast annust ületada, samuti ei tohi ravile lisada teist MSPVA-d, kuna see võib suurendada toksilisust, samas kui terapeutilise kasu kohta tõendid puuduvad. Kui mitme päevaga ei saavutata seisundi paranemist, tuleb ravist loodetavat

kliinilist kasu uuesti hinnata. Meloksikaami kasutamist koos teiste MSPVA-dega, k.a tsüklooksüenaas 2 selektiivsed inhibiitorid, tuleb vältida.

Meloksikaam ei sobi ägeda valu leevendamiseks.

Kui mitme päevaga ei saavutata seisundi paranemist, tuleb ravist loodetavat kliinilist kasu uuesti hinnata.

Anamneesis tuleb erilist tähelepanu pöörata igasugustele vihjetele ösofagiidile, gastriidile ja/või peptilistele haavanditele, kindlustamaks nende täieliku väljaravimise enne ravi algust meloksikaamiga. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et seda tüüpi anamneesis patsientidel võib ravi ajal meloksikaamiga tekkida retsidiiv.

#### Seedetrakti toimed

Seedetrakti verejooksust, haavandumisest või perforatsioonist, mis võivad lõppeda surmaga, on teatatud kõikide MSPVA-de puhul mistahes hetkel kogu ravikuuri jooksul, ilma või koos hoiatavate sümptomitega või tõsiste seedetrakti nähtudega eelnevas anamneesis.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem MSPVA-de suuremate annuste kasutamisel, haavanditõve anamneesis patsientidel, eriti mis on komplitseerunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3) ning eakatel. Need patsiendid peavad ravi alustama väikseima võimaliku annusega. Kombineeritud ravi protektiivsete ravimitega (nt misoprostooli või prootonpumba inhibiitoritega) tuleb kaaluda eelnimetatud patsientidel ja ka neil, kellel on vajalik samaaegne ravi atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin) väikeste annustega, või muude ravimitega, mis võivad suurendada seedetrakti riske (vt allpool ning lõik 4.5).

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

Patsientidele, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad tõsta haavandite või verejooksu riski, nagu hepariin ravikuurina või kasutamisel geriaatrias, antikoagulandid, nagu varfariin, teised mittesteroidsed põletikuvastased ained või atsetüülsalitsüülhappe annustes  $\geq 500$  mg üksikannusena või  $\geq 3$  g ööpäevase koguannusena, ei ole kombinatsioon meloksikaamiga soovitatav (vt lõik 4.5). Kui Recoxa<sup>®</sup>t saaval patsiendil tekib seedetrakti verejooks või haavandumine, tuleb ravi lõpetada.

MSPVA-sid tuleb määrata ettevaatusega seedetraktihaiguste (haavandiline koliit, Crohni tõbi) anamneesis patsientidele, sest need seisundid võivad 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.

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

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrge 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

Meloksikaami kasutamisel on teatatud eluohtlike nahareaktsioonide Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) tekkest.

Patsiente tuleb nõustada ning hoolikalt jälgida nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite osas. Suurim risk SJS või TEN tekkeks on esimeste ravinädalate jooksul.

Kui tekivad SJS või TEN nähud või sümptomid (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskestast kahjustusega), tuleb ravi meloksikaamiga katkestada.

Parimad tulemused SJS ja TEN-iga toimetulemisel saadakse tänu varajasele diagnoosimisele ja igasuguse kahtlustatava ravimi kohesele ärajätmisele. Mida rutem ravi lõpetatakse, seda parem on prognoos.

Kui patsiendil tekib ravi ajal meloksikaamiga SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil enam kunagi meloksikaami uuesti kasutada.

#### Maksa- ja neerufunktsiooni parameetrid

Sarnaselt teiste MSPVA-de kasutamisele on aeg-ajalt registreeritud seerumi transaminaaside aktiivsuse, seerumi bilirubiini või teiste maksafunktsiooni parameetrite tõuse nagu ka seerumi kreatiiniini ning vere urealämmastiku tõuse ja muid laboratoorseid kõrvalekaldeid. Neist juhtudest enamus olid mööduvad ja kergekujulised. Kui mõni sellistest hälvetest peaks osutama oluliseks või püsivaks, tuleb ravi meloksikaamiga 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 on olenev annuse suuruselt. Ravi alguses või pärast annuse suurendamist soovitatakse diureesi ja neerufunktsiooni hoolikalt jälgida järgmiste riskifaktoritega patsientidel:

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

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

Hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg. Kerge ja mööduka neerukahjustusega patsientidel (nt patsiendid kreatiiniini kliirensiga 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 seetõttu vaja kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

#### Hüperkaleemia

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

#### Kombinatsioon pemetrekseediga

Pemetrekseedi saavatel kerge kuni mööduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleb ravi meloksikaamiga 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 ning vaimselt või füüsiliselt nõrgestatud patsiendid, mistõttu neid tuleb hoolikalt jälgida. Nagu ka teiste MSPVA-dega, on eriline ettevaatus vajalik seoses eakatega, kel esineb sageli neeru-, maksa- või südamefunktsiooni kahjustus. Eakatel on MSPVA-de kasutamisel suurem kõrvaltoimete esinemissagedus, eriti seedetrakti verejooksude ja perforatsioonide näol, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

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

### Toime naiste fertiilsusele

Meloksikaami, nagu mistahes ravimi, mis inhibeerib tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi, kasutamine võib kahjustada naiste fertiilsust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel teostatakse viljatuse uuringuid, tuleb kaaluda ravi lõpetamist meloksikaamiga (vt lõik 4.6).

### Recoxa sisaldab laktoosi ja naatriumi

Patsiendid, kellel on kaasasündinud galaktoositalumatus, täielik laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis ja on seega praktiliselt naatriumivaba.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### 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 MSPVA-d ja atsetüülsalitsüülhape*

Kombinatsioon teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega annustes  $\geq 500$  mg üksikannusena või  $\geq 3$  g ööpäevase koguannusena ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Kortikosteroidid (nt glükokortikosteroidid)*

Samaaegne kasutamine kortikosteroididega nõuab ettevaatust, kuna esineb veritsuste või seedetrakti haavandumiste suurenenud risk.

#### *Antikoagulandid või hepariin*

Tunduvalt suurema veritsusohu tõus, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni inhibeerimisest ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustusest. MSPVA-d võivad suurendada antikoagulantide, nt varfariini toimet (vt lõik 4.4). MSPVA-de ja suukaudsete antikoagulantide või geriaatrias või raviannustes hepariini samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

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

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

#### *Trombolüütikumid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained*

Seedetrakti veritsusohu suurenemine, mis on tingitud trombotsüütide funktsiooni inhibeerimisest ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustusest.

#### *Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)*

Suurenenud risk seedetrakti verejooksudele.

#### *Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin-II antagonistid*

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnel kahjustatud neerufunktsiooniga patsiendil (nt dehüdreeritud patsiendid või neerufunktsiooni kahjustusega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või angiotensiin-II antagonistiga manustamine koos tsüklooksügenaasi inhibiitoritega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sh ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiente tuleb adekvaatselt hüdreerida, vajadusel pärast kaasuva ravi alustamist ning hiljem perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni (vt ka lõik 4.4).

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

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

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

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

#### *Deferasiroks*

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

#### Farmakokineetilised koostoimed (meloksikaami toime teiste ravimite farmakokineetikale)

##### *Liitium*

On teateid, et MSPVA-d suurendavad liitiumi taset seerumis (liitiumi renaalse eritumise vähenemise tõttu), mis võib jõuda toksiliste väärtusteni. Liitiumi ja MSPVA-de samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb liitiumi sisaldust plasmas hoolikalt kontrollida meloksikaamiga ravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel.

##### *Metotreksaat*

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni, suurendades seega tema kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu ei soovitata metotreksaadi suuri annuseid (üle 15 mg nädalas) saavatel patsientidel samaaegselt MSPVA-sid kasutada (vt lõik 4.4). Ka metotreksaadi väikeseid annuseid saavate patsientide puhul tuleb arvestada samaaegsel MSPVA-de kasutamisel koostoime ohu võimalusega, eriti neerukahjustusega patsientidel. Sellise kombinatsiooni möödapääsmatul vajadusel tuleb vere vormelementide arvu ja neerufunktsiooni jälgida. Tähelepanelik tuleb olla sellisel juhul, kui nii MSPVA-d kui metotreksaati kasutatakse 3 päevajooksul, kuna siis võib metotreksaadi tase plasmas tõusta ning põhjustada toksilisuse suurenemist. Ehkki samaaegne ravi meloksikaamiga ei muuda oluliselt metotreksaadi (15 mg nädalas) farmakokineetikat, tuleb arvestada, et MSPVA-d võivad suurendada metotreksaadi hematoloogilist toksilisust (vt eestpoolt) (vt lõik 4.8).

##### *Pemetrekseid*

Meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegse kasutamise puhul kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) patsientidel tuleb ravi meloksikaamiga 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  $\geq$  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  $\geq$  80 ml/min) olla ettevaatlik.

## Farmakokineetilised koostoimed (teiste ravimite toime meloksikaami farmakokineetikale)

### Kolestüramiin

Kolestüramiin katkestab meloksikaami enterohepaatilise tsirkulatsiooni, nii et tema kliirens suureneb 50% võrra ja poolväärtusaeg lüheneb kuni 13±3 tunnini, seega kiirendab meloksikaami eliminatsiooni. See koostoime omab kliinilist tähtsust.

Antatsiidide, tsimetidiini ja digoksiini manustamisel koos meloksikaamiga ei ole täheldatud kliinilise tähtsusega farmakokineetilisi koostoimeid.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib negatiivselt mõjutada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad raseduse varases staadiumis prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamise tagajärjel tekkivale raseduse katkemise suurenenud riskile ja kardiaalsetele väärarengutele. Kardiovaskulaarsete väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui ühelt protsendilt ligikaudu 1,5 %-ni. Risk arvatakse suurenevat ka annuse ja ravikestvuse pikenemisega. Loomuuringutes on näidatud, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite manustamine tekitab pre- ja postimplantatsiooni kaotuse ning embrüonaalse-loote surmade sagenemist. Lisaks on loomadel, kellele manustati prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodil, täheldatud sagedamini erinevaid väärarenguid, k.a kardiovaskulaarseid.

Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi Recoxa't kasutada, v.a. juhul, kui selleks on absoluutne vajadus. Kui Recoxa't kasutab rasestuda püüdev naine või kasutab seda raseduse esimese ja teise trimestri ajal, peab annuse hoidma nii väikesel tasemel ja ravi pikkuse nii lühikese kui võimalik.

Kasutatuna raseduse kolmandal trimestril, võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada

lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioniga;

emal ja lootel raseduse lõpul:

- veritsusaja võimalikku pikenemist, agregatsioonivastane toime, mis võib esineda ka väga väikeste annuste korral;
- emaka kontraktsioonide pärssumist, millega kaasub sünnituse edasilükkumine või pikenemine.

Seega on meloksikaam raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

### Imetamine

Kuigi meloksikaami kohta spetsiifilised kogemused puuduvad, on teada, et MSPVA-d imenduvad rinnapiima. Seetõttu ei ole imetavatel naistel 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 kellel teostatakse viljatusuuringuid, tuleb kaalutleda meloksikaami ärajätmist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Spetsiifilisi uuringuid autojuhtimist ja masinate käsitsemist 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 hägusa nägemise, pearingluse, unisuse, peapöörituse või muude kesknärvisüsteemi häirete esinemisel on soovitatav autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest siiski hoiduda.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### a) Üldine kirjeldus

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajalisel kasutamisel) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) vähese kõrgeenenud 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, vahel letaalse lõppega, eriti eakatel (vt lõik 4.4). Manustamisjärgselt on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, meteorismi, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, verirooja, veriokset, haavandilist stomatiiti ning koliidi ja Crohni tõve ägenemist (vt lõik 4.4). 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.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiselt: 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).

### b) Kõrvaltoimete loetelu

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia

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

Väga harva on teatatud agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik c).

#### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid peale anafülaktiliste või anafülaktoidsete reaktsioonide

Teadmata: anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid

#### Psühhiaatrilised häired

Harv: meeleolu muutused, 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: astma inimestel, kes on allergilised atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes

#### 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  
Teadmata: pankreatiit

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

#### Maksa ja sapiteede häired

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

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: angioödeem, 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 lõigud 4.4 ja 4.5), neerufunktsiooni näitajate muutused (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 jalgade tursed.

### **c) Üksikuid tõsiseid ja/või sageli esinevaid kõrvaltoimeid iseloomustav informatsioon**

Meloksikaami ja teiste potentsiaalselt müelotoksiliste ravimitega ravitud patsientidel on registreeritud väga harvu agranulütsütoosi 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 tubulaarne kroosi, nefrootilist sündroomi ja papilline kroosi (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

MSPVA ägedale üleannustamisele järgnevad sümptomid piirduvad tavaliselt letargia, unisuse, iivelduse, oksendamise ja epigastriaalvaluga, mis mööduvad üldiselt toetusraviga. Võib esineda seedetrakti verejooks. Raske mürgistuse tulemuseks võib olla hüpertensioon, äge neerupuudulikkus, maksafunktsiooni häire, respiratoorne depressioon, kooma, krambid, kardiovaskulaarne kollaps ja südameseiskus. MSPVA-de terapeutiliste annuste manustamise puhul on registreeritud anafülaktoideid reaktioone ning need võivad esineda ka pärast üleannustamist.

### Ravi

Pärast MSPVA-de üleannustamist tuleb patsiente ravida sümptomaatiliste ja toetavate ravimeetmetega. Kliinilistes uuringutes õnnestus ravim elimineerida kiirendatult, kui manustati suu kaudu kolestüramiini 4 g kolm korda ööpäevas.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Meloksikaamil on tõestatud põletikuvastane aktiivsus põletiku kõikide standardmudelite puhul. Nagu kõikide teiste MSPVA-de puhul, on täpne toimemehhanism teadmata. Siiski on teada üks ühine toimemehhanism kõikidele MSPVA-dele (sh meloksikaam): võime inhibeerida põletikumediaatorite – prostaglandiinide - biosünteesi.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Meloksikaam imendub seedetraktist hästi, mida näitab suur absoluutne biosaadavus (ligikaudu 90%) pärast suukaudset (kapslite) manustamist. Tablettide, suukaudse suspensiooni ja kapslite omastatavus on võrdne.

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 plasmataasakaalu seisundi korral saabub pärast tableti, kapsli ja suukaudse suspensiooni manustamist 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 ei muuda suukaudselt 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, keskmiselt 11 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 märkimisväärselt maksas. Uriinis on identifitseeritud 4 erinevat metaboliiti, mis kõik on farmakodünaamiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit, 5'-karboksümetüülmeloksikaam (60% annusest), moodustub oksüdeerimisel vahemetaboliidist 5'-hüdroksümetüülmeloksikaamist, mis samuti eritub vähesel määral (9% annusest). *In vitro* uuringud on näidanud, et CYP 2C9 omab sellel metabolismiteel olulist tähtsust ning vähesel määral toetab seda ka isoensüüm CYP 3A4. 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 on pärast suukaudset, lihasesisest ja veenisest manustamist vahemikus 13...25 tundi. Totaalne plasmakliirens on pärast ühekordseid suukaudseid, veenisiseid või pärasoolekaudseid annuseid ligikaudu 7...12 ml/min.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

#### Patsientide erigrupid

##### *Maksa-/neerukahjustus*

Maksa- ega kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse korral võib jaotusruumala suurenemine põhjustada vaba 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 plasma kliirens tasakaalukontsentratsiooni korral veidi aeglasem kui noorematel täiskasvanutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Meloksikaami toksikoloogilised omadused on prekliinilistes uuringutes osutunud sarnasteks teiste MSPVA-dega: kahel loomaliigil avaldus gastrointestinaalne haavandumine ja erosioon ning pikaajalistes uuringutes suurte annustega neeru papillaarne kroos.

Rottidega läbiviidud suukaudsed reproduktsoonitoksilisuse 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 reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenu 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). Tiinuse lõpuperioodil on kirjeldatud prostaglandiini sünteesi inhibiitoritele omaseid lootetoksilisi toimeid.

Meloksikaam ei osutunud mutageenseks ei *in vivo* ega *in vitro* katsetes. Kartsinogeenset toimet ei täheldatud hiirtel ega rottidel kliinilisest suuremate annuste kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

laktoosmonohüdraat,  
mikrokristalliline tselluloos,  
kolloidne veevaba ränidioksiid,  
magneesiumstearaat,  
naatriumsitraatdihüdraat,  
krospovidoon (tüüp A).

### **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**

Valge läbipaistmatu PVC/PVDC/Al blister, pakendi infoleht, pappkarp.

Pakendi suurus:

Recoxa 7,5 mg tabletid: 10, 20, 30, 60 ja 100 tabletti

Recoxa 15 mg tabletid: 10, 20, 30, 60 ja 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.,  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy, 102 37,  
Prague,  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

RECOXA 7,5: 490105

RECOXA 15: 490005

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.11.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2018