

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mexolan 15 mg/1,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull – 1,5 ml lahust sisaldab 15 mg meloksikaami.

INN. *Meloxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev, kollakas süstelahus.

Lahuse pH on vahemikus 7,8...9,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi ägenemise lühiajaline sümptomaatiline ravi täiskasvanutel, kui meloksikaami suukaudne ja rektaalne manustamine ei ole kohane.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ühe ampulli sisu (15 mg) süstida intramuskulaarselt üks kord ööpäevas.

MITTE ÜLETADA ANNUST 15 MG ÖÖPÄEVAS.

Süstelahuse kasutamine peab üldjuhul piirduma ühekordse manustamisega ravi alguses, maksimaalne kestus võib erandjuhtudel olla 2...3 päeva (nt kui suukaudne või rektaalne manustamine ei ole võimalik).

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite raviks vajalik (vt lõik 4.4). Patsientide sümptomite leevendamise vajadust ja ravivastust peab regulaarselt uuesti hindama.

Patsientide erirühmad

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

Soovitav annus eakatel on 7,5 mg ööpäevas (pool 1,5 ml ampulli sisust). Patsientidel, kellel on suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks, nt seedetrakti haigus anamneesis või südame-veresoonkonna haiguste ohuteguritega, tuleb ravi alustada annusega 7,5 mg ööpäevas (pool 1,5 ml ampulli sisust; vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõik 5.2)

See ravim on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele, kes ei saa dialüüsravi (vt lõik 4.3). Hemodialüüsravi saavatel terminaalne neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 7,5 mg (pool 1,5 ml ampulli sisust).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (st patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on > 25 ml/min) ei ole annuse vähendamine vajalik.

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'i süstelahus on vastunäidustatud lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Intramuskulaarne.

Ravimit tuleb süstida aeglaselt ja sügavale tuharalihasesse (ülemise välise veerandi piirkond), järgides aseptika nõudeid. Korduva manustamise vajadusel vahetage süstitavaid tuharapooli. Enne süstimist tuleb alati kontrollida, et nõel ei ole sattunud veeni.

Kui süstimise ajal tekib tugev valu, tuleb süstimine kohe katkestada.

Puusa endoproteesiga patsientidel tuleb süstida vastaspoole tuharalihasesse.

4.3 Vastunäidustused

- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Lapsed ja noorukid vanuses kuni 18 aastat.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus teiste sarnase toimemehhanismiga toimeainete suhtes, nt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), atsetüülsalitsüülhape. Meloksikaami 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-de kasutamisega.
- Äge või varasem korduv seedetrakti haavand või verejooks (kaks või enam haavandumise või veritsuse juhtu).
- Raske maksatalitluse kahjustus.
- Raske neerupuudulikkus ilma dialüüsravita.
- Seedetrakti veritsus, tserebrovaskulaarne verejooks või muud veritsushäired anamneesis.
- Verehüübimishäired või samaaegne antikoagulantravi (vastunäidustatud lihasesisese süstimise tõttu).
- 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 järgnevad alalõigud „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 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 järgnevalt ja lõik 4.5), peab kaaluma kombinatsioonravi seedetrakti kaitsvate ainete (nt misoprostooli või prootonpumba 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 koguannusena), 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 seisundid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Toimed südame-veresoonkonnale 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, k.a meloksikaami 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 ajuveresoonkonna haigusega patsiente tohib meloksikaamiga ravida ainult pärast põhjalikku kaalutlemist. Samuti peab hoolikalt kaaluma pikaajalise ravi alustamist patsientidel, kellel on südame-veresoonkonna haiguse ohutegurid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine).

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, bilirubiini sisalduse või teiste maksatalitluse näitajate juhuslikust tõusust seerumis, samuti seerumi kreatiniini 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 interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, neeru medullaarset nekroosi või nefrootilist sündroomi.

Hemodialüüsravi saavatel terminaalsete neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg ööpäevas (pool 1,5 ml ampulli). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (nt patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on üle 25 ml/min) ei ole vaja annust vähendada.

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.

Kooskasutamine pemetrekseediga

Pemetrekseediga ravitaval kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb meloksikaami manustamine katkestada vähemalt 5 päeva enne pemetrekseedi manustamise alustamist kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamise lõpetamist (vt lõik 4.5).

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 lihasesiseselt manustatavate MSPVA-dega võib süstekohal tekkida abstess ja nekroos.

Sarnaselt kõikide teiste ravimitega, mis teadaolevalt pärsvivad 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.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ampullis, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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, kaaliumisäästvad 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 MSPVA-d, k.a atsetüülsalitsüülhape

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

Kortikosteroidid (nt glükokortikoidid)

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.

Lihasesisesel manustamisel tõttu on Mexolan'i süstelahus vastunäidustatud antikoagulantravi saavatele patsientidele (vt lõigud 4.3. ja 4.4).

Ülejäänud juhtudel peab samaaegsel ravil hepariiniga (nt profülaktilistes annustes) olema ettevaatlik suurenenud veritsusohu tõttu.

Tromboliütikumid ja antiagregandid

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

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid

Seedetrakti veritsusrisk on suurenenud.

Diureetikumid, AKE inhibiitorid, 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 antagonisti 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 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) kasutataval patsientidel ei ole samaaegne MSPVA-de kasutamine seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

Samuti tuleb arvestada MSPVA ja metotreksaadi koostoime võimalust metotreksaadi väikseid annuseid kasutataval 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 ettevaatlik, sest metotreksaadi tase vereplasmas võib tõusta ning põhjustada toksilisuse suurenemist.

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

Pemetrekseed

Pemetrekseediga ravitaval kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) patsientidel tuleb meloksikaami manustamine katkestada vähemalt 5 päeva enne pemetrekseedi manustamise alustamist kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamise lõpetamist. 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 eritumist 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.

Farmakokineetilised koostoimed: toime meloksikaami ja teiste ravimite farmakokineetikale

Suukaudsed vere glükoosisisaldust vähendavad ravimid (sulfonüüluuread, nategliniid)

Meloksikaam eemaldatakse peaaegu täielikult maksas, kahe kolmandiku osas tsütokroom (P450) ensüümide vahendusel (peamiselt CYP 2C9 ja vähemal määral CYP 3A4) ning ühe kolmandiku osas teiste metaboolsete radade, nt peroksidaasi katalüütilise oksüdatsiooni teel. Meloksikaami samaaegsel manustamisel ravimitega, mis pärsvivad CYP 2C9 ja/või CYP 3A4, või metaboliseeruvad nende vahendusel, peab arvestama võimaliku farmakokineetilise koostoimega. Võib eeldada CYP 2C9 vahendatud koostoimet suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega (nt sulfonüüluuread, nategliniid), mis võib viia nende ravimite ja meloksikaami kontsentratsiooni suurenemiseni vereplasmas. Samaaegselt meloksikaami ja sulfonüüluureate või nategliniidiga ravitavaid patsiente peab hoolikalt jälgima hüpotglükeemia suhtes.

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 ning 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
 - veritusaja võimalikku pikenemist ja agregatsioonivastast toimet, mis võib ilmneda isegi väga väikeste annuste korral;
 - emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tulemuseks võib olla sünnitustegevuse hilinemine või pikenemine.

Meloksikaam on raseduse kolmandal trimestril seetõttu vastunäidustatud.

Imetamine

MSPVA-d erituvad rinnapiima, teave meloksikaami kohta inimesel puudub. Meloksikaami on leitud lakteerivate loomade piimast. 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 vähese tõusuga (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, veriuroest, verioksest, haavandilisest stomatiidist, koliidi ja Crohni tõve ägenemisest (vt lõik 4.4). Harvem on täheldatud gastriiti.

Teatatud 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
<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
	Teadmata	MSPVA-dega ravi käigus on teatatud südamepuudulikkusest.
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Vererõhu tõus (vt lõik 4.4) Kuumahood
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired</i>	Harv	Astma isikutel, kes on allergilised atsetüülalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Seedetrakti sümptomid, nt düspepsia, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, diarröa
	Aeg-ajalt	Varjatud või makroskoopiline verejooks seedetraktist Gastriit Stomatiit Röhitsused
	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 aktiivsuse või bilirubiinisalduse tõus)
	Väga sage	Hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Angioödeem Sügelus Lööve
	Harv	Stevens-Johnson'i sündroom Toksiline epidermolüüs Urtikaaria
	Väga harv	Villiline dermatiit Multiformne erüteem
	Teadmata	Valgustundlikkuse reaktsioon

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Naatriumi- ja veepeetus Hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5) Kõrvalekalle neerutalitluse näitajates (kreatiniini ja/või kusihae sisalduse suurenemine seerumis)
	Väga harv	Äge funktsionaalne neerupuudulikkus, eriti ohuteguritega patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Teadmata	Viljatus naistel, hilinenud ovulatsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Paistetus süstekohas Valu süstekohas
	Aeg-ajalt	Ödem, 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Lihasesisese manustamise järgselt imendub meloksikaam täielikult. Suhteline bioaadavus, võrreldes suukaudse manustamisega, on ligikaudu 100%. Annuse kohandamine intramuskulaarselt ravilt suukaudsele üleminekul ei ole seega vajalik. Pärast 15 mg intramuskulaarset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 1,6...1,8 µg/ml ligikaudu 1...6 tunni möödudes.

Jaotumine

Meloksikaam seondub väga tugevasti plasmavalkude, eriti albumiiniga (99%). Meloksikaam tungib sünoviaalvedelikku, kus tema kontsentratsioon on ligikaudu pool kontsentratsioonist vereplasmas. Jaotusruumala on pärast intramuskulaarset või intravenooset manustamist väike, keskmiselt 11 liitrit. Individuaalne varieeruvus on ligikaudu 7%...20%. Meloksikaami jaotusruumala korduval suukaudsel manustamisel (annuses 7,5...15 mg) on ligikaudu 16 liitrit varieeruvuskoeffitsiendiga 11%...32%.

Biotransformatsioon

Meloksikaam metaboliseerub ulatuslikult maksas. Uriinis on tuvastatud neli erinevat metaboliiti, mis on kõik farmakodünaamiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit 5'-karboksümeteloksikaam (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 metaboliid moodustumine, mille osakaal manustatud annusest on vastavalt 16% ja 4%.

Eritumine

Meloksikaam eritub eeskätt metaboliitidena, mida leidub võrdses koguses nii uriinis kui väljaheites. Vähem kui 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatult väljaheitega, kusjuures uriinis leidub esialgsest ühendist ainult jälgi.

Eritumise keskmine poolväärtusaeg on pärast suukaudset, intramuskulaarset ja intravenooset manustamist vahemikus 13...25 tundi. Vereplasma kliirens on pärast ühekordset suukaudset, veenisest või rektaalset annust ligikaudu 7...12 ml/min.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Maksa- või neerupuudulikkus

Maksapuudulikkus ja kerge kuni mõõdukas neerupuudulikkus ei avalda olulist toimet meloksikaami farmakokineetikale. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel suurenes kogukliirens märkimisväärselt. Terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel ilmnes valkude seondumise vähenemine. Terminaalse neerupuudulikkuse korral võib jaotusruumala suurenemine 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. Eakatel patsientidel on keskmine plasmakliirens püsikontsentratsiooni korral veidi aeglasem kui noorematel patsientidel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes ilmnes, et meloksikaami toksikoloogiline profiil on sarnane teiste MSPVA-dega: kahel loomaliigil esines pärast suurte annuste korduvat manustamist seedetrakti haavandeid ja erosioone ning neerude 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 ilmnunud 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 prostaglandiini sünteesi inhibiitoritele. Loomkatsetes on leitud meloksikaami lakteerivate loomade piimast.

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

Meglumiin
Poloksameer 188
Glütsiin
Makrogool 300
Naatriumtsitraadidihüdraat
Naatriumhüdroksiid
Sidrunhappemonohüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,5 ml süstelahust 2 ml ampullis (värvitu I tüüpi klaas).
Pakendis 5 või 50 ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada ainult läbipaistvat, tahkete osakestevaba lahust.
Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

834213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021