

# 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*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks ampull sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi.

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.

#### Eripopulatsioonid

*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, tuleb ravi alustada annusega 7,5 mg ööpäevas (pool 1,5 ml ampulli sisust; vt lõik 4.4).

*Neerukahjustus (vt lõik 5.2)*

Dialüüsravi saavatel raske 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. Dialüüsravi mittedialüüsravi raske neerupuudulikkusega patsientidel on ravi meloksikaamiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Maksakahjustus (vt lõik 5.2)*

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

*Lapsed*

Mexolan'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.
- 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 allpool „Toimed seedetraktile“ ja „Toimed südame-veresoonkonnale ja ajuveresoontele“).

Ebapiisava ravivastuse korral ei tohi ületada soovitatud maksimaalset ööpäevast annust ega ravile lisada täiendavat MSPVA-d, sest see võib suurendada toksilisust, samas kui terapeutiline kasu ei ole tõestatud. Meloksikaami samaaegset kasutamist koos teiste MSPVA-dega, k.a selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid, tuleb vältida.

Meloksikaam ei sobi ägeda valu raviks.

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

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

#### *Toimed seedetraktile*

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

Seedetrakti veritsuse, haavandumise või perforatsiooni tekkeoht on suurem MSPVA-de annuste suurendamise korral, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui haavand on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ning eakatel. Nende patsientide ravi tuleb alustada kõige väiksema võimaliku annusega. Neil patsientidel ning samuti patsientidel, kes saavad kaasuvat ravi atsetüülsalitsüülhappega väikses annuses või teiste ravimitega, mis suurendavad seedetrakti kõrvaltoimete riski (vt allpool ja lõik 4.5), peab kaaluma kombinatsioonravi seedetrakti kaitsvate ainete (nt misoprostooli või 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 ( $\geq 500$  mg üksikannusena või  $\geq 3$  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 võivad haigust ägestada (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 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 teatud transaminaaside aktiivsuse, bilirubiini sisalduse või teiste maksatalitluse näitajate juhuslikust tõusust seerumis, samuti seerumi kreatiini sisalduse ja vere uurealämmastiku tõusust ning teistest laboratoorsete näitajate hälvetest. Enamik neist juhtudest olid mööduvad ja kerged kõrvalekalded. Kui mõni nimetatud kõrvalekalletest osutub märkimisväärseks või püsivaks, tuleb meloksikaamiga ravi lõpetada ja teha asjakohased uuringuid.

#### *Funktsionaalne neerupuudulikkus*

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

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

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

Hemodialüüsravi saavatel terminaalsete neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi meloksikaami annus ületada 7,5 mg (pool 1,5 ml ampulli). Kerge või mõõduka neerutalituse kahjustusega patsientidel (nt patsiendid, kelle kreatiini 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 ravitavatel kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb meloksikaami manustamine katkestada vähemalt 5 päeva enne kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist (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 pärsivad 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.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ampullis, st on 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  $\geq 500$  mg või  $\geq 3$  g ööpäevase koguannusena ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

##### *Kortikosteroidid*

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

##### *Antikoagulandid või hepariin*

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

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

##### *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*

Samaaegse meloksikaami ja deferasiroksi raviga peab olema ettevaatlik seedetrakti kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu.

#### *Emakasisesed vahendid*

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

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

##### *Liitium*

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

##### *Metotreksaat*

MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ning seeläbi suurendada metotreksaadi kontsentratsiooni vereplasmas. Metotreksaadi suuri annuseid ( $\geq 15$  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 kuni vähemalt 2 päeva pärast pemetrekseedi manustamist. Kui meloksikaami ja pemetrekseedi samaaegne manustamine on vajalik, peab patsiente hoolikalt jälgima, eriti müelosupressiooni ja seedetrakti kõrvaltoimete sümptomite ja nähtude suhtes.

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

Normaalse neerutalitusega (kreatiniini kliirens  $\geq 80$  ml/min) patsientidel võib meloksikaam annuses 15 mg vähendada pemetrekseedi eliminatsiooni ja suurendada pemetrekseedi võimalike kõrvaltoimete teket. Meloksikaami annuses 15 mg ja pemetrekseedi samaaegsel manustamisel normaalse neerutalitusega (kreatiniini kliirens  $\geq 80$  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  $13 \pm 3$  tunnini. See koostoime on kliiniliselt oluline.

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

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

##### Rasedus

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

Meloksikaami ei tohi raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada ilma tungiva vajaduseta. Kui meloksikaami manustatakse raseduda püüdvale naisele või raseduse esimesel või teisel trimestril, peab annus olema võimalikult väike 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
  - veritsusaja 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, meloksikaami osas ei ole teadaolevaid erinevusi. Manustamine imetavale emale ei ole seetõttu soovitatav.

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### a) Ohutusprofili 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 väheses 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, veriroest, verioksusest, 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<br>organsüsteemide klass         | Esinemissagedus | Kõrvaltoime  |
|---|-----------------|--|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi<br/>häired</i> | Aeg-ajalt       | Aneemia  |
|   | Harv            | Vererakkude arvu muutused (k.a. erinevad valged vererakud)<br>Leukopeenia<br>Trombotsütopeenia |
|   | Väga harv       | Agranulotsütoos (vt lõik c)  |



| <b>MedDRA<br/>organsüsteemide klass</b>                     | <b>Esinemissagedus</b>  | <b>Kõrvaltoime</b>   |
|---|---|--|
| <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<br>Õudusunenäod  |
|   | Teadmata  | Segasusseisund<br>Desorienteeritus   |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>                                 | Sage  | Peavalu  |
|   | Aeg-ajalt   | Pööritustunne<br>Uimasus   |
| <i>Silma kahjustused</i>                                    | Harv  | Nägemishäired, sh hägune nägemine<br>Konjunktiviit   |
| <i>Kõrva ja labürindi<br/>kahjustused</i>                   | Aeg-ajalt   | Vertiigo   |
|   | Harv  | Tinnitus   |
| <i>Südame häired</i>  | Harv  | Palpitatsioonid  |
|   | Teadmata  | MSPVA-dega ravi käigus on teatatud<br>südamepuudulikkusest.                                    |
| <i>Vaskulaarsed häired</i>                                  | Aeg-ajalt   | Vererõhu tõus (vt lõik 4.4)<br>Kuumahood   |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja<br/>mediastiinumi häired</i> | Harv  | Astma isikutel, kes on allergilised<br>atsetüülalatsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes        |
| <i>Seedetrakti häired</i>                                   | Väga sage   | Düspepsia<br>Oksendamine<br>Iiveldus<br>Kõhuvalu<br>Kõhukinnisus<br>Kõhupuhitus<br>Diarröa     |
|   | Aeg-ajalt   | Varjatud või makroskoopiline verejooks<br>seedetraktist<br>Gastriit<br>Stomatiit<br>Röhitsused |
|   | Harv  | Koliit<br>Mao-kaksteistsõrmiksoole haavand<br>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<br>või bilirubiini aktiivsuse tõus)            |
|   | Väga sage   | Hepatiit   |
| <i>Naha ja nahaaluskoe<br/>kahjustused</i>                  | Aeg-ajalt   | Angioödeem<br>Sügelus<br>Lööve   |
|   | Harv  | Stevens-Johnson'i sündroom<br>Toksiline epidermolüüs<br>Urtikaaria                             |

| MedDRA<br>organsüsteemide klass                              | Esinemissagedus | Kõrvaltoime  |
|--|-----------------|--|
|  | Väga harv       | Villiline dermatiit<br>Multiformne erüteem   |
|  | Teadmata        | Valgustundlikkuse reaktsioon   |
| <i>Neerude ja kuseteede<br/>häired</i>                       | Aeg-ajalt       | Naatriumi- ja veepeetus<br>Hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)<br>Kõrvalekalle neerutalitluse näitajates (kreatiiniini<br>ja/või kusihahe sisalduse suurenemine seerumis) |
|  | Väga harv       | Äge funktsionaalne neerupuudulikkus, eriti<br>ohuteguritega patsientidel (vt lõik 4.4)   |
| <i>Üldised häired ja<br/>manustamiskoha<br/>reaktsioonid</i> | Sage            | Paistetud süstekohas<br>Valu süstekohas  |
|  | Aeg-ajalt       | Ödeem, sh jalgade tursed   |

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://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 biosaadavus, 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; isikutevaheline erinevus on ligikaudu 7%...20%.

Jaotusruumala pärast meloksikaami (annused 7,5...15 mg) korduvat suukaudset manustamist on ligikaudu 16 liitrit (variatsioonikoefitsiendid vahemikus 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 muutumatuult väljaheitega, kusjuures uriinis leidub esialgselt ühendist ainult jälgi.

Eritumise keskmine poolväärtusaeg on pärast suukaudset, intramuskulaarset ja intravenooset manustamist vahemikus 13...25 tundi. Vereplasma kliirens on ligikaudu 7...12 ml/min pärast suukaudse, intravenoosse ja rektaalse üksikannuse manustamist.

### 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 ilmnas 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.

### **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 ilmnenud teratogeenset toimet rottidel annustega kuni 4 mg/kg ja küülikutel 80 mg/kg.

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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**

20.12.2013 / 30.10.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2018