

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MOBIC 7,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg meloksikaamia.

Apuaine(et): Laktoosi 22,3 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaaleankeltainen, pyöreä tabletti; toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella jakouurre sekä merkintä 59D/59D.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Nivelrikon pahenemisvaiheiden lyhytaikainen oireenmukainen hoito.
Nivelreuman ja selkärankareuman pitkäaikainen oireenmukainen hoito.

4.2. Annostus ja antotapa

Suun kautta

Päivittäinen annos otetaan kerta-annoksena veden tai muun nesteen kera aterian yhteydessä. Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.). Potilaan tarve oireenmukaiseen hoitoon ja hoitovaste tulee arvioida aika ajoin erityisesti potilailla, joilla on nivelrikko.

- Nivelrikon pahenemisvaiheet: 7,5 mg/vuorokausi (yksi 7,5 mg tabletti). Tarvittaessa, jos oireet eivät helpotu, annosta voidaan nostaa 15 mg:aan/vuorokausi (kaksi 7,5 mg tablettia).
- Nivel- ja selkärankareuma: 15 mg/vuorokausi (kaksi 7,5 mg tablettia).

(ks. myös alla oleva kohta 'Erityisryhmät')

Annosta voidaan laskea 7,5 mg:aan/vuorokausi (yksi 7,5 mg tabletti) terapeuttisen vasteen mukaan.

15 MG VUOROKAUSIANNOSTA EI SAA YLITTÄÄ

Erityisryhmät

lääkkäät potilaat ja potilaat, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski (ks. kohta 5.2):

Suosittelun annos pitkäaikaishoidossa iäkkäillä nivelreuma- ja selkärankareumapotilailla on 7,5 mg/vuorokausi. Potilaiden, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten esiintymisriski, olisi aloitettava hoito annoksella 7,5 mg/vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2):

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien dialyysipotilaiden annos ei saisi ylittää 7,5 mg/vuorokausi. Annoksen pienentämistä ei vaadita lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma > 25ml/min). (Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2):

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse pienentää. (Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, ks. kohta 4.3).

Lapset ja nuoret:

Mobic 7,5 mg tabletteja ei saa antaa lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.3).

4.3. Vasta-aiheet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys)
- lapset ja alle 16-vuotiaat nuoret
- yliherkkyys meloksikaamille tai apuaineille tai yliherkkyys samalla tavoin vaikuttaville aineille, esim. tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisyylihappo. Meloksikaamia ei saa antaa potilaille, joille on ilmaantunut asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä astmaoireita, nenäpolyyppoja, angioneuroottinen edeema tai nokkosihottuma.
- aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilas ei ole dialyysihoidossa
- mahasuolikanavan verenvuodot, aiemmin sairastetut aivoverenvuodot tai muut vuotohäiriöt
- vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Suurinta suositeltua vuorokausiannosta ei pidä ylittää, vaikka haluttua terapeuttista vaikutusta ei saavutettaisikaan. Myöskään toista tulehduskipulääkettä ei pidä lisätä hoitoon, sillä tämä saattaa lisätä toksisuutta eikä lisäämisen terapeuttista hyötyä ole osoitettu. Meloksikaamia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Meloksikaami ei sovi potilaille, jotka tarvitsevat välitöntä lievitystä akuuttiin kipuun.

Jos meloksikaami-hoidolla ei saavuteta oireiden paranemista useaan päivään, tulee hoidon kliininen hyöty harkita uudelleen.

Ennen meloksikaamihoidon aloittamista on selvitettävä onko potilaalla aiemmin ollut ruokatorvitulehdus, mahalaukuntulehdus ja/tai mahahaava ja varmistuttava niiden täydellisestä parantumisesta. Hoidon aikana potilaita pitää seurata näiden sairauksien mahdollisen uusiutumisen varalta.

Vaikutukset mahasuolikanavaan

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan haavauma, verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien määräämistä näille potilaille kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava samanaikaisesti käytettävistä muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten hepariinista hoitoannoksina tai annettaessa vanhuksille, antikoagulanteista (kuten varfariini) tai muista tulehduskipulääkkeistä, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevinä annoksina (≥ 1 g kerta-annoksena tai ≥ 3 g kokonaisvuorokausiannoksena) (ks. kohta 4.5).

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Mobic-tablettien käyttö.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Riskipotilaiden verenpaineen kliinistä tarkkailua suositellaan alussa ja etenkin meloksikaamihoidon aloitusvaiheessa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden, meloksikaami mukaan lukien, käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois meloksikaamia koskevien tietojen perusteella.

Meloksikaamia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/ vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten exfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat altteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Mobic-tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Maksan ja munuaisten toimintaa kuvaavat parametrit

Kuten useimpien tulehduskipulääkkeiden yhteydessä, seerumin transaminaasin ja bilirubiinin sekä muiden maksan toimintaa kuvaavien parametrien samoin kuin seerumin kreatiniinin ja veren ureatypen nousua sekä muita laboratorioarvojen häiriöitä on kuvattu silloin tällöin. Suurin osa näistä tapauksista on ollut lieviä ja ohimeneviä. Jos häiriöt ovat merkittäviä tai jatkuvia, meloksikaamin käyttö on lopetettava ja asianmukaisiin tutkimuksiin ryhdyttävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Estämällä munuaisten prostaglandiiniin verisuonia laajentavaa vaikutusta tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa vähentämällä glomerulussuodatusta. Tämä haittatapahtuma on annosriippuvainen. Hoidon alussa ja annoksen nostamisen jälkeen diureesia ja munuaisten toimintaa täytyy seurata huolellisesti seuraavissa riskitapauksissa:

- iäkkäät potilaat
- samanaikainen ACE-estäjien, angiotensiini II-antagonistien, sartaanien ja diureettien käyttö (ks. kohta 4.5)
- pienentynyt veritilavuus (syystä riippumatta)
- sydämen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta
- nefroottinen oireyhtymä
- lupus nefropatia
- vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini <25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥10)

Joissakin harvoissa tapauksissa tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa interstitiaalinefriittia, glomerulonefriittia, munuaisten medullaarista nekroosia tai nefroottista syndroomaa.

Hemodialyysihoitoa saavilla potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, meloksikaamiannos ei saa ylittää 7,5 mg vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse pienentää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 25 ml/min).

Natriumin, kaliumin ja veden kertyminen

Tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa natriumin, kaliumin ja veden kertymistä elimistöön ja häiritä diureettien natriureettista vaikutusta. Lisäksi verenpainelääkkeiden verenpainetta laskeva vaikutus voi alentua (ks. kohta 4.5). Tämän seurauksena herkällä potilailla saattaa esiintyä turvotusta, sydämen vajaatoimintaa tai verenpainetautiä. Kliininen tarkkailu on sen vuoksi tarpeen riskipotilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Hyperkalemia

Diabetes tai samanaikainen hoito tunnetusti hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa hyperkalemiaa (ks. kohta 4.5). Kaliumarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen näissä tapauksissa.

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vanhukset ja heikkokuntoiset sietävät haittavaikutuksia yleensä huonommin, joten heitä täytyy huolellisesti seurata meloksikaamihoidon aikana. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden yhteydessä, erityistä huomiota vaativat vanhuset, joiden munuaisten, maksan tai sydämen toiminta on usein heikentynyt. Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Meloksikaami, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, saattaa peittää infektiosairauden oireita.

Kuten muutkin syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesiin vaikuttavat lääkkeet, meloksikaami saattaa heikentää hedelmällisyyttä. Sitä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Meloksikaamin käytön

lopettamista tulisi harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmättömyystutkimuksissa.

Mobic 7,5 mg tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Muut tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisylihapoannos ≥ 3 g/vuorokausi:

Muiden tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien asetyylisalisylihapo tulehdusta ehkäisevinä annoksina (≥ 1 g kerta-annos tai ≥ 3 g vuorokausiannos), yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit (esim. glukokortikoidit):

Kortikosteroidien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta, koska verenvuotojen ja ruuansulatuskanavan haavaumien riski on lisääntynyt.

Antikoagulantit tai hepariini:

Huomattavasti lisääntynyt vuotoriski verihituleiden toiminnan estämisen ja maha-pohjukaissuolen limakalvoärsytyksen vuoksi. Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien tai hepariinin hoitoannoksina tai annettaessa vanhuksille yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Muissa tapauksissa hepariinin käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta lisääntyneen vuotoriskin takia.

Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, INR-tasoa tulee seurata huolellisesti.

Trombolyytit ja verihiiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet:

Vuotoriskin lisääntyminen verihiiutaleiden toiminnan estämisen ja maha-pohjukaissuolen limakalvoärsytyksen vuoksi.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski.

Diureetit, ACE-estäjät sekä angiotensiini II-antagonistit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana (ks. myös kohta 4.4).

Muut verenpainelääkkeet (esim. β -salpaajat):

β -salpaajien verenpainetta alentava vaikutus saattaa vähentyä (vasodilatoivien prostaglandiinien esto).

Kalsineuriinin estäjät (esim. siklosporiini, takrolimuusi):

Kalsineuriinin estäjien munuaistoksisuus saattaa lisääntyä tulehduskipulääkityksen yhteydessä johtuen tulehduskipulääkkeiden vaikutuksista munuaisten prostaglandiineihin. Munuaisten toimintaa tulee mitata käytettäessä valmisteita samanaikaisesti. Munuaistoiminnan huolellinen seuranta, erityisesti vanhuksilla, on suositeltavaa.

Kohdunsisäiset ehkäisimet:

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu vähentävän kohdunsisäisten ehkäisimien tehoa.

Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaa kohdunsisäisten ehkäisimien tehon vähenemistä on raportoitu aiemmin, mutta tämä vaatii lisävahvistusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: meloksikaamin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Litium:

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu nostavan litiumin pitoisuutta plasmassa (litiumin munuaiseritys vähenee), jopa toksiselle tasolle. Litiumin ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhdistelmähoito on tarpeen, litiumin pitoisuutta plasmassa tulee seurata huolellisesti meloksikaamihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.

Metotreksaatti:

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja siten nostaa metotreksaatin pitoisuutta plasmassa. Tämän vuoksi suuria määriä (yli 15 mg viikossa) metotreksaattia saaville potilaille ei suositella samanaikaista tulehduskipulääkkeiden käyttöä (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutuksen riski tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin välillä pitää huomioida myös niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat pientä metotreksaattiannosta, etenkin jos potilaiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, verisolujen määrää ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Varovaisuutta on noudatettava jos sekä tulehduskipulääkettä että metotreksaattia annetaan 3 päivän sisällä, koska tällöin metotreksaatin pitoisuus plasmassa saattaa nousta aiheuttaen lisääntynyttä toksisuutta. Vaikka yhtäaikainen hoito meloksikaamilla ei merkittävästi vaikuttanut metotreksaatin (15 mg/vko) farmakokinetiikkaan, on huomioitava, että tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa metotreksaatin hematologista toksisuutta (ks. yllä). (Ks. kohta 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: muiden lääkeaineiden vaikutus meloksikaamin farmakokinetiikkaan

Kolestyramiini:

Kolestyramiini nopeuttaa meloksikaamin eliminaatiota katkaisemalla enterohepaattisen kierron niin, että meloksikaamin puhdistuma lisääntyy n. 50 %:lla ja puoliintumisaika laskee 13 ± 3 tuntiin. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkittävä.

Antasidien, simetidiinin ja digoksiinin samanaikaisella annolla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5%:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana meloksikaamia ei pitäisi käyttää mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää meloksikaamia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen;

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihiutaleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi meloksikaami on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Vaikkakaan meloksikaamista ei ole erityistä kokemusta tulehduskipulääkkeiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Sen vuoksi meloksikaamia ei suositella käytettävän imetyksen aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Meloksikaamin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole erityisiä tutkimuksia. Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittatapahtumien perusteella on todennäköistä, että meloksikaamilla ei ole näihin vaikutusta tai että vaikutus on merkityksettömän pieni. Jos hoidon aikana kuitenkin ilmenee näköhäiriöitä, väsymystä tai huimausta tai muita keskushermosto-oireita, on suositeltavaa välttää autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8. Haittavaikutukset

a) Yleinen kuvaus

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4.).

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

Alla mainittu esiintymistiheys perustuu vastaavaan raportoituun esiintyvyyteen 27 kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa lääkehoito on jatkunut vähintään 14 vuorokautta. Ko. tieto perustuu klinisiin tutkimuksiin, joihin on osallistunut 15197 potilasta ja joita on hoidettu 7,5 mg:n tai 15 mg:n vuorokausiannoksella meloksikaamitabletteja tai -kapseleita aina yhden vuoden ajanjaksoon asti.

Listassa ovat mukana haittatapahtumat, jotka ovat tulleet tietoon markkinoille tulon jälkeen tehdyissä raporteissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa tapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

b) Haittavaikutustaulukko

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Anemia
Harvinainen: Epänormaali verenkuva (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta), leukopenia, trombosytopenia

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu agranulosytoosia (ks. kohta c).

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Muut allergiset reaktiot kuin anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot
Tuntematon: Anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio

Psyykkiset häiriöt

Harvinainen: Mielialan muutokset, painajaisunet
Tuntematon: Sekavuustila, desorientaatio

Hermosto

Yleinen: Päänsärky
Melko harvinainen: Heitehuimaus, uneliaisuus

Silmät

Harvinainen: Näköhäiriö mukaan lukien näkökyvyn hämärtyminen, sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kiertohuimaus
Harvinainen: Tinnitus

Sydän

Harvinainen: Sydämentykytys

Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Verisuonisto

Melko harvinainen: Verenpaineen nousu (ks. kohta 4.4), punoitus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Astma tietyillä asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille allergisilla henkilöillä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, ripuli

Melko harvinainen: Piilevä tai makroskooppinen maha-suolikanavan verenvuoto, suutulehdus, mahatulehdus, röyhtäily

Harvinainen: Koliitti, maha-pohjukaissuolihaava, ruokatorvitulehdus

Hyvin harvinainen: Maha-suolikanavan perforaatio

Maha-suolikanavan verenvuoto, mahahaava tai perforaatio voi toisinaan olla vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava, erityisesti vanhuksilla (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Epänormaali maksan toiminta (esim. kohonneet transaminaasi- tai bilirubiiniarvot)

Hyvin harvinainen: Hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen: Angioedeema, kutina, ihottuma

Harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, urtikaria

Hyvin harvinainen: Rakkulaihottuma, punavihoittuma

Tuntematon: Valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Natriumin ja veden kertyminen, hyperkalemia (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5), epänormaalit arvot munuaistoiminnan testeissä (kohonnut seerumin kreatiniini- ja/tai ureapitoisuus)

Hyvin harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta erityisesti riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Edeema mukaan lukien alaraajojen turvotus

c) Yksittäiset vakavat ja/tai usein toistuvat haittavaikutukset

Hyvin harvoja agranulosytoositapauksia on raportoitu meloksikaamihoitoa ja muuta mahdollisesti myelotoksista hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.5).

d) Haittavaikutukset, joita ei ole vielä todettu tuotteen käytön yhteydessä, mutta joita samaan luokkaan kuuluvien lääkeaineiden on yleisesti katsottu aiheuttavan

Orgaaninen munuaisvaurio, joka todennäköisesti johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan: seuraavia hyvin harvinaisia tapauksia on raportoitu: interstitiaalinfriitti, äkillinen tubulusnekroosi, nefroottinen oireyhtymä ja papillanekroosi (ks. kohta 4.4).

4.9. Yliannostus

Tulehduskipulääkkeiden akuutista yliannostelusta seuraavat oireet rajoittuvat yleensä letargiaan, uneliaisuuteen, pahoinvointiin, oksenteluun ja ylävatsan kipuiluun. Oireet voidaan yleensä poistaa tukihoidon avulla. Mahasuolikanavan verenvuotoa saattaa esiintyä. Vakava myrkytystila voi johtaa hypertensioon, akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, maksan toimintahäiriöön, hengitysvaikeuksiin, koomaan, kouristuksiin, sydän- ja verenkiertoelimistön kollapsiin ja sydämen pysähdykseen. Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja näin ollen niitä voi esiintyä myös yliannostustilanteissa. Potilasta pitää hoitaa oireenmukaisesti elintoimintoja tukien tulehduskipulääkkeiden yliannostuksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 4g annos kolestyramiinia annettuna kolme kertaa vuorokaudessa nopeuttaa meloksikaamin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, oksikaamit, ATC koodi M01AC06

Meloksikaami on steroideihin kuulumaton, oksikaami-ryhmään kuuluva tulehduskipulääke, jolla on tulehdusta ja kipua lievittävä sekä kuumetta alentava vaikutus.

Meloksikaamin tulehdusta lievittävä ominaisuus on osoitettu perinteisissä tulehdusmalleissa. Sen, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, tarkkaa toimintamekanismia ei tunneta. Kaikille tulehduskipulääkkeille (meloksikaami mukaan lukien) on kuitenkin yhteistä se, että ne estävät tunnettujen tulehdusvälittäjäaineiden, prostaglandiinien, synteesiä.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Meloksikaami imeytyy hyvin maha-suolikanavasta, mikä näkyy suun kautta otetun kapselin korkeassa 89 %:n hyötyosuudessa. Tabletit, oraalisuspensio ja kapselit on todettu bioekvivalenteiksi.

Kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan suspensiolla 2 tunnissa ja oraalisilla kiinteillä lääkemuo-doilla (kapselit ja tabletit) 5 - 6 tunnissa. Toistuvalla annoksella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 - 5 päivässä. Kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa plasman huippupitoisuus vaihtelee annoksella 7,5 mg/vrk välillä 0,4 - 1,0 µg/ml ja annoksella 15 mg/vrk välillä 0,8 - 2,0 µg/ml (C_{min} ja C_{max} vakaassa tilassa) ja pienten (through) pitoisuuksien vaihtelu on suhteellisen pientä. Meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan vakaassa tilassa 5 - 6 tunnissa tabletilla, kapselilla ja oraalisuspensiolla, tässä järjestyksessä. Samanaikainen ruokailu ei muuta oraalisesti annostellun meloksikaamin imeytymisastetta.

Jakautuminen

Meloksikaami sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin (99 %). Meloksikaami kulkeutuu nivelnesteeseen, jossa lääkeainepitoisuus on noin puolet plasman pitoisuudesta. Jakautumistilavuus on matala, keskimäärin 11 litraa. Yksilöiden välinen vaihtelu on 30 - 40 %:n luokkaa.

Metabolia

Meloksikaami metaboloituu voimakkaasti maksassa. Virtsaista on identifioitu 4 eri metaboliittia, jotka kaikki ovat farmakodynaamisesti inaktiivisia. Päämetaboliitti, 5'-karboksimekloksikaami (60 % annoksesta) muodostuu välimetaboliitin 5'-hydroksimeklyli-meloksikaamin, joka myös erittyy jossain määrin (9 % annoksesta), hapettuessa. In vitro tutkimukset osoittavat, että CYP 2C9:lla on suuri ja CYP 3A4 - isoentsyymillä vähäisempi merkitys tässä metaboliareitissä. Potilaan peroksidaasiaktiivisuus todennäköisesti aiheuttaa kahden muun metaboliitin synnyn. Niiden osuus annetusta annoksesta on 16 % ja 4 %.

Erittyminen

Meloksikaami eliminoituu pääasiallisesti metaboliitteina, jotka erittyvät puoliksi virtsaan ja puoliksi ulosteeseen. Alle 5 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana ulosteeseen ja vain pieni määrä virtsaan. Eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Puhdistuma on keskimäärin 8 ml/min.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Meloksikaamin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 7,5 mg - 15 mg oraalisen annostelun tai lihaksensisäisen injektion jälkeen.

Erityisryhmät

Heikentynyt maksan/munuaisten toiminta:

Maksan vajaatoiminta, lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta eivät muuta meloksikaamin farmakokinetiikkaa. Terminaaliossa munuaisten vajaatoiminnassa jakautumistilavuuden kasvu voi aiheuttaa korkeampia meloksikaamipitoisuuksia, joten 7,5 mg:n vuorokausiannosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.2).

Vanhukset:

Vanhuksilla on raportoitu hieman alempi keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma kuin nuoremmilla potilailla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Meloksikaamin toksikologinen profiili on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa muiden tulehduskipulääkkeiden kaltaiseksi: mahasuolikanavan haavaumia ja eroosioita, munuaisnystyjen tuhoutumista on havaittu kroonisen altistuksen aikana suurilla annoksilla kahdella eri eläinlajilla.

Rotilla tehdyissä oraaliossa lisääntymistutkimuksissa on havaittu suurten emälle toksisten annosten (>1mg/kg) harventaneen ovulaatiota ja inhiboineen munasolun kiinnittymistä ja lisännen sikiön resorptioita. Lisääntymistoksisuustestit, joissa rotille annettiin oraaliossa jopa 4 mg/kg ja kaniineille 80 mg/kg eivät osoittaneet teratogeenista vaikutusta.

Nämä annokset olivat 5 - 10 kertaisia kliinisiin annoksiin (7,5 - 15mg) verrattuna 75 kg painoisella ihmisellä. Kaikilla prostaglandiinisynteesiä estävillä aineilla on havaittu sikiötoksisia vaikutuksia käytettäessä niitä raskausajan loppupuolella. Mutageenisia vaikutuksia ei ole havaittu in vitro tai in vivo kokeissa. Myöskään karsinogeenisia vaikutuksia ei ole löydetty käytettäessä huomattavasti kliinisiä annoksia suurempia annoksia rotilla tai hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumsitraatti, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, krosopovidoni, magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kestoaika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 ja 1000 tablettia läpipaino-pakkauksissa (PVC/PVDC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19811

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.12.2004/8.5.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.07.2010