

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mobic 7,5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg meloksikaamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 22,3 mg laktoosia.

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.

Mobic-tabletit on tarkoitettu aikuisille ja 16-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Päivittäinen annos otetaan kerta-annoksena. 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

### *Iäkkäät potilaat (ks. kohta 5.2)*

Suositeltu annos pitkäaikaishoidossa iäkkäillä nivelreuma- ja selkärankareumapotilailla on 7,5 mg/vuorokausi (ks. myös kohdat 4.2 Potilaat, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski ja 4.4).

### *Potilaat, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.4)*

Potilailla, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski, esim. aiempi maha-suolikanavan sairaus tai sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, hoidon aloitusannos tulisi olla 7,5 mg/vuorokaudessa.

### *Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)*

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa (ks. kohta 4.3).

Hemodialyysihoitoa saavilla potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, annos ei saisi ylittää 7,5 mg/vuorokausi. Annoksen pienentämistä ei vaadita lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma > 25 ml/min).

### *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).

### *Pediatriset potilaat*

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

## Antotapa

Suun kautta.

Mobic 7,5 mg tabletit niellään veden tai muun nesteen kera aterian yhteydessä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys)
- lapset ja alle 16-vuotiaat nuoret
- yliherkkyys samalla tavoin vaikuttaville aineille, esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisylihappo. Meloksikaamia ei saa antaa potilaille, joille on ilmaantunut asetyylisalisylihapon tai muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä astmaoireita, nenäpolyyppeja, angioedeema 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 episodina).
- 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 maha-suolikanavan haava 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.

Meloksikaamin yhteiskäyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten hepariini hoitoannoksina tai annettaessa vanhuksille, antikoagulantit (kuten varfariini), muut tulehduskipulääkkeet tai asetyylisalisyylihappo  $\geq 500$  mg kertaannoksena tai  $\geq 3$  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 nesteiden 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 häiriötä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

#### Ihohaittavaikutukset

Mobic-tablettien käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS ja TEN riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, Mobic-hoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN Mobic-tablettien käytön yhteydessä, Mobic-tablettien käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

#### 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 prostaglandiinin verisuonia laajentavaa vaikutusta tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa vähentämällä glomerulussuodatusta. Tämä haittatapahtuma on annosriippuvainen. Hoidon alussa ja annoksen nostamisen jälkeen munuaisten toimintaa, mukaan lukien diureesin määrä, 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  $\geq 10$ )

Joissakin harvoissa tapauksissa tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa interstiaalfriittä, glomerulonefriittä, 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 herkillä potilailla saattaa esiintyä turvotusta, sydämen

vajaatoimintaa tai verenpainetautia. 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.

#### Yhteiskäyttö pemetreksedin kanssa

Pemetreksediä saavilla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, meloksikaamin anto tulee keskeyttää ainakin viideksi päiväksi ennen pemetreksedin antoa, antopäiväksi sekä ainakin kahdeksi päiväksi pemetreksedin annon jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Vanhukset ja heikkokuntoiset sietävät haittavaikutuksia yleensä huonommin, joten heitä täytyy huolellisesti seurata meloksikaamihoidon aikana. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden yhteydessä, erityistä huomiota vaativat vanhukset, 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.

Meloksikaamin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä. Sitä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Meloksikaamin käytön lopettamista tulisi harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmättömyystutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

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**

#### Hyperkalemiaan liittyvät riskit

Tietyt lääkeaineet tai lääkeaineryhmät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa: kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, (pienimolekyyliset tai fraktioimattomat) hepariinit, siklosporiini, takrolimuusi ja trimetopriimi.

Hyperkalemian kehittyminen saattaa riippua muista riskitekijöistä. Hyperkalemian riski kasvaa, jos yllämainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti meloksikaamin kanssa.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisylihappo*

Muiden tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisylihapon  $\geq 500$  mg kerta-annoksena tai  $\geq 3$  g vuorokausiannoksena 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 verihutaleiden 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 (esim. ennaltaehkäisevinä annoksina) hepariinin käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta lisääntyneen vuotoriskin takia.

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

#### *Trombolyytit ja verihutaleiden toimintaa estävät lääkkeet*

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

#### *Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t)*

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 yhtäaikaista annostelua 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. $\beta$ -salpaajat)*

$\beta$ -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.

#### *Deferasiroksi*

Meloksikaamin ja deferasiroksin samanaikainen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan haittavaikutusten riskiä. Näiden lääkevalmisteiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: meloksikaamin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

#### *Litium*

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu nostavan litiumin pitoisuutta plasmassa (litiumin munuaiseryitys 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 yhtäaikaista hoitoa meloksikaamilla ei merkittävästi vaikuttanut metotreksaatin (15 mg/vko) farmakokinetiikkaan, on huomioitava, että tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa metotreksaatin hematologista toksisuutta (ks. yllä). (Ks. kohta 4.8).

### *Pemetreksedi*

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 45–79 ml/min, meloksikaamin anto tulee keskeyttää viideksi päiväksi ennen pemetreksedin antoa, antopäiväksi sekä kahdeksi päiväksi pemetreksedin annon jälkeen. Jos meloksikaamin ja pemetreksedin yhteiskäyttö on välttämätöntä, potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, erityisesti myelosuppression ja maha-suolikanavan häiritsevien vaikutusten osalta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min), ei suositella meloksikaamin ja pemetreksedin yhteiskäyttöä.

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 80$  ml/min), 15 mg:n meloksikaamiannokset voivat vähentää pemetreksedin eliminaatiota ja näin ollen lisätä sen aiheuttamien häiritsevien vaikutusten ilmaantumista. Siksi varovaisuutta on noudatettava kun 15 mg:n meloksikaamiannosta annetaan yhdessä pemetreksedin kanssa potilaille, joilla munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 80$  ml/min).

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  $13 \pm 3$  tuntiin. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkittävä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: meloksikaamin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmän vaikutus farmakokinetiikkaan

### *Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat, nateglinidi)*

Meloksikaami eliminoiduu pääasiassa maksan kautta, siitä noin kaksi kolmasosaa on sytokromi (CYP) P450 entsyymivälitteistä (CYP 2C9 pääasiallinen reitti ja CYP 3A4 toissijainen reitti) ja kolmannes muita reittejä, kuten peroksidaasioksidation kautta. Mahdolliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset pitää huomioida, kun meloksikaamia käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän CYP 2C9 ja/tai CYP 3A4 -entsyymejä tai metaboloituvan niiden kautta. Yhteisvaikutukset CYP 2C9 – entsyymien kautta ovat todennäköisiä yhteiskäytössä lääkevalmisteiden, kuten oraalisten diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureat, nateglinidi) kanssa. Yhteiskäyttö voi johtaa näiden lääkeaineiden ja meloksikaamin pitoisuuksien suurentumiseen plasmassa. Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti meloksikaamia ja sulfonyyliureoita tai nateglinidiä, tulee seurata tarkasti hypoglykemian varalta.

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

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, 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 verenkiertoelimestön) 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:

- verihutaleiden 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 ihmisillä, tulehduskipulääkkeiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Meloksikaamia on havaittu erittyvän imettävien eläinten maitoon.

Sen vuoksi meloksikaamia ei suositella käytettävän imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Kuten muutkin syklo-oksigenaasi/prostaglandiinisynteesiin vaikuttavat lääkkeet, meloksikaamin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä. Sitä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Meloksikaamin käytön lopettamista tulisi harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmättömyystutkimuksissa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Meloksikaamin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty 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 mukaan lukien näön hämärtymistä, heitehuimausta, väsymystä tai kiertohuimausta 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. Maha-suolikanavan haavoja, 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.

Vakavia ihoreaktioita: Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Alla mainittu esiintymistiheys perustuu vastaavaan raportoituun esiintyvyyteen 27 kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa lääkehoito on jatkunut vähintään 14 vuorokautta. Ko. tieto perustuu kliinisiin 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, trombositopenia

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: Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten 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

Tuntematon: Pankreatiitti

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

#### Maksa ja sappi

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

Hyvin harvinainen: Hepatiitti

#### Iho ja ihonalainen kudus

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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset 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)

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Naisten hedelmättömyys, ovulaation viivästyminen

#### Yleisoireet 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).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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 pysähtykseen. Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla ja näin ollen niitä voi esiintyä myös yliannostustilanteissa.

### Hoito

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 noin 90 %:n hyötöosuudessa. Tabletit, oraalisuspensio ja kapselit on todettu bioekvivalenteiksi.

Kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa meloksikaamin huippupitoisuuden mediaani plasmassa saavutetaan suspensiolla 2 tunnissa ja oraalisilla kiinteillä lääkemuodoilla (kapselit ja tabletit) 5 - 6 tunnissa. Toistuvalla annoksella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 - 5 päivässä. Kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 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 keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan vakaassa tilassa 5 - 6 tunnissa tabletilla, kapselilla ja oraalisuspensiolla, tässä järjestyksessä. Samanaikainen ruokailu tai epäorgaanisten antasidien käyttö 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 noin 11 litraa i.m. tai i.v. -annon jälkeen, ja se vaihtelee yksilöiden välillä 7 - 20 %. Toistuvien suun kautta otettujen meloksikaamiannosten (7,5 - 15 mg) jälkeen jakautumistilavuus on noin 16 litraa variaatiokertoimen vaihdella 11 - 32 %:n välillä.

### Biotransformaatio

Meloksikaami metaboloituu voimakkaasti maksassa. Virtsaasta on identifioitu 4 eri metaboliittia, jotka kaikki ovat farmakodynaamisesti inaktiivisia. Päämetaboliitti, 5'-karboksimeklosikaami (60 % annoksesta) muodostuu välimetaboliitin 5'-hydroksimetyyli-meloksikaamin, joka myös erittyy jossain määrin (9 % annoksesta), hapatuessa. 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 %.

### Eliminaatio

Meloksikaami eliminoiduu pääasiallisesti metaboliitteina, jotka erittyvät puoliksi virtsaan ja puoliksi ulosteeseen. Alle 5 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana ulosteeseen ja vain pieni määrä virtsaan. Eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika vaihtelee 13 tunnista 25 tuntiin oraalisen, i.m. ja i.v. -annon jälkeen. Kokonaispuhdistuma plasmassa on noin 7 - 12 ml/min oraalisen, laskimonsisäisen tai rektaalisen kerta-annoksen jälkeen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

### Erityisryhmät

#### *Potilaat, joilla on heikentynyt maksan/munuaisten toiminta*

Maksan vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta eivät muuta meloksikaamin farmakokinetiikkaa. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkeaineen kokonaispuhdistuma on merkittävästi suurempaa. Terminaalista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkeaineen proteiineihin sitoutuminen on vähäisempää. Terminaalisessa munuaisten vajaatoiminnassa jakautumistilavuuden kasvu voi aiheuttaa korkeampia meloksikaamipitoisuuksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

#### *Iäkkäät*

Miespuolisilla iäkkäillä keskimääräiset farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia kuin nuoremmilla miespotilailla. Naispuolisilla iäkkäillä oli korkeammat AUC-arvot ja pidemmät eliminaation puoliintumisajat kuin nuoremmilla mies- ja naispotilailla. Iäkkäillä on raportoitu hieman alempi keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### **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 oraalisisä lisäntymistutkimuksissa on havaittu suurten emälle toksisten annosten (> 1mg/kg) harventaneen ovulaatiota ja inhiboineen munasolun kiinnittymistä ja lisäntymisen sikiön resorptioita. Lisäntymistoksisuustestit, joissa rotille annettiin oraalisisä jopa 4 mg/kg ja kaniineille 80 mg/kg eivät osoittaneet teratogeenista vaikutusta.

Nämä annokset olivat 5 - 10 kertaisia kliinisiin annoksiin (7,5 - 15 mg) verrattuna 75 kg painoisella ihmisellä. Kaikilla prostaglandiinisynteesiä estävillä aineilla on havaittu sikiötoksisia vaikutuksia

käytettäessä niitä raskausajan loppupuolella. Ei-kliniiset tutkimukset osoittavat, että meloksikaamia voidaan havaita imettävien eläinten maidossa. Mutageenisia vaikutuksia ei ole havaittu in vitro tai in vivo kokeissa. Myöskään karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole löydetty käytettäessä huomattavasti kliinisiä annoksia suurempia annoksia rotilla tai hiirillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumsitraatti  
Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K25  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

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 läpipainopakkauksissa (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**

7.8.2018