

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 episodtia).
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilas ei ole dialyysihoidossa
- mahasuolikanavan verenvuodot, aiemmin sairastetut aivoverenvuodot tai muut vuotöhäiriöt
- 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 varmistettava 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 ≥ 500 mg kertaannoksena 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 verenpainetautia 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 ≥ 10)

Joissakin harvoissa tapauksissa tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa interstitiaalfriittä, 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 varotoimet

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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hyperkalemiaan liittyvät riskit

Tietyt lääkeaineet tai lääkeaineryhmät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa: kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, angiotensiinikonvertaasientsyymien (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 asetyylisalisylihapo

Muiden tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisylihapon ≥ 500 mg kerta-annoksena tai ≥ 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. 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.

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 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 lisääntyntä toksisuutta.

Vaikka yhtäaikaan 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).

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 haittavaikutusten 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 ≥ 80 ml/min), 15 mg:n meloksikaamiannokset voivat vähentää pemetreksedin eliminaatiota ja näin ollen lisätä sen aiheuttamien haittavaikutusten ilmaantumista. Siksi varovaisuutta on noudatettava kun 15 mg:n meloksikaamiannosta annetaan yhdessä pemetreksedin kanssa potilaille, joilla munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 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 ± 3 tuntiin. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkittävä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: meloksikaamin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmän vaikutus farmakokinetiikkaan

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat, nateglinidi)

Meloksikaami eliminoituu 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 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:

- 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 merkitykseltömän 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 gastrittia.

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, 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

Psykkiset 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: Sydämentykytyys

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 kudος

Melko harvinainen: Angioedeema, kutina, ihottuma

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

Hyvin harvinainen: Rakkulaihottuma, punavihoittuma

Tuntematon: Valoherkkyys

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Natriumin ja veden kertyminen, hyperkalemia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet 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 lääkkeiden 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

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 kipuihin. 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 pysähtymiseen. 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 Farmakokineetiikka

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. Jatkuva hoito yli vuoden mittaisten jaksojen ajan johtaa samanlaisiin lääkeainepitoisuuksiin kuin vakaan tilan saavuttamisen jälkeen. 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'-hydroksimeklosikaamin, 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 %.

Eliminaatio

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 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 lisääntymistutkimuksissa on havaittu suurten emälle toksisten annosten (> 1mg/kg) harventaneen ovulaatiota ja inhiboineen munasolun kiinnittymistä ja lisänneen sikiön resorptioita. Lisääntymistoksisuustestit, joissa rotille annettiin oraalisisä jopa 4 mg/kg ja kaniineille 80 mg/kg eivät osoittaneet teratogeenistä 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-kliiniset tutkimukset osoittavat, että meloksikaamia voidaan havaita imettävien eläinten maidossa. 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 K25
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

13.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mobic 7,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 7,5 mg meloxicam.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 22,3 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ljusgul, rund tablett med företagets logo på ena sidan samt en brytskåra och märkningen 59D/59D på andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk korttidsbehandling av exacerbationer av artros.

Symtomatisk långtidsbehandling av reumatoid artrit och ankyloserande spondylit.

Mobic tabletter är avsedda för vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den dagliga dosen tas som en enkeldos. Biverkningarna av läkemedlet kan minskas genom att använda den lägsta effektiva dosen under så kort behandlingstid som möjligt för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4). Patientens behov av symtomatisk behandling samt behandlingssvar ska utvärderas regelbundet, särskilt hos patienter med artros.

- Exacerbationer av artros: 7,5 mg/dygn (en 7,5 mg tablett).
Vid behov, om ingen förbättring sker, kan dosen ökas till 15 mg/dygn (två 7,5 mg tabletter).
- Reumatoid artrit, ankyloserande spondylit: 15 mg/dygn (två 7,5 mg tabletter)
(se även nedan under "Särskilda populationer").
Beroende på det terapeutiska svaret kan dosen minskas till 7,5 mg/dygn (en 7,5 mg tablett).

DOSEN FÅR INTE ÖVERSKRIDA 15 MG/DYGN.

Särskilda populationer

Äldre patienter (se avsnitt 5.2)

Rekommenderad dos vid långtidsbehandling av äldre patienter med reumatoid artrit och ankyloserande spondylit är 7,5 mg/dygn (se även avsnitt 4.2 "Patienter med ökad risk för biverkningar" samt avsnitt 4.4).

Patienter med ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.4)

Hos patienter med ökad risk för biverkningar, t.ex. patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom eller riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar, ska behandlingen inledas med dosen 7,5 mg per dygn.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2)

Detta läkemedel får inte användas av patienter som har svår njurfunktionsnedsättning och som inte får behandling i form av dialys (se avsnitt 4.3).

Hos dialyspatienter med njursvikt i terminalfas får dosen inte överskrida 7,5 mg per dygn. Hos patienter med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance > 25 ml/min) behövs ingen dosreduktion.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Hos patienter med lindrig till måttlig leverfunktionsnedsättning behövs ingen dosreduktion. (För patienter med svår leverfunktionsnedsättning, se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Mobic 7,5 mg tabletter får inte ges till barn eller ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Mobic 7,5 mg tabletter ska sväljas med vatten eller annan vätska i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat i följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sista trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6 "Fertilitet, graviditet och amning")
- barn och ungdomar under 16 år
- överkänslighet mot substanser med liknande verkan, t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (s.k. NSAID-preparat), acetylsalicylsyra. Meloxicam får inte ges till patienter som har uppvisat astmasymtom, näspolyper, angioödem eller urtikaria i samband med användning av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
- tidigare gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till användning av NSAID-preparat
- akut ventrikel-/duodenalsår eller blödning relaterad till dessa eller återkommande episoder av dessa i anamnesen (åtminstone två bekräftade separata episoder).
- svår leverfunktionsnedsättning
- svår njurfunktionsnedsättning, om patienten inte får behandling i form av dialys
- gastrointestinala blödningar; hjärnblödning eller andra blödningsrubbnings i anamnesen
- svår hjärtsvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningarna av läkemedlet kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under så kort behandlingstid som möjligt för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt varningar beträffande gastrointestinala och kardiovaskulära effekter nedan).

Den rekommenderade maximala dygnsdosen ska inte överskridas, även om önskad terapeutisk effekt inte uppnås. Ytterligare NSAID-preparat ska inte heller läggas till behandlingen, eftersom detta kan öka

toxiciteten, medan den terapeutiska nyttan inte har visats. Meloxicam ska inte användas samtidigt med andra NSAID-preparat, inklusive COX-2-selektiva hämmare, d.v.s. coxiber.

Meloxicam är inte lämpligt för patienter som behöver akut smärtlindring.

Om ingen symtomförbättring noteras efter flera dagars behandling med meloxicam ska den kliniska nyttan av behandlingen utvärderas på nytt.

Innan behandling med meloxicam påbörjas bör man utreda huruvida patienten tidigare haft esofagit, gastrit och/eller ventrikel- eller duodenalsår samt säkerställa att patienten tillfrisknat helt. Under behandlingen bör patienten följas upp med avseende på eventuell återkomst av dessa sjukdomar.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara livshotande, har rapporterats hos användare av alla typer av NSAID-preparat. Dessa tillstånd kan uppkomma oavsett behandlingens längd, med eller utan varningssymtom och oavsett tidigare förekomst av svåra gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation ökar med högre NSAID-doser och är högre hos patienter med gastrointestinal ulceration, blödning eller perforation i anamnesen (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. För dessa patienter ska behandlingen inledas med lägsta möjliga läkemedelsdos. Ordination av skyddande läkemedel, t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare, bör också övervägas för dessa patienter liksom även för patienter som samtidigt använder acetylsalicylsyra i låg dos eller andra läkemedel som kan öka gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med gastrointestinala biverkningar i anamnesen, i synnerhet äldre patienter, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (framför allt gastrointestinal blödning), särskilt om de uppkommer redan i början av behandlingen.

Samtidig användning av meloxicam rekommenderas inte för patienter som använder andra läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom heparin i terapeutiska doser eller givet till äldre, antikoagulantia (t.ex. warfarin), andra NSAID-preparat eller acetylsalicylsyra i en enkeldos om ≥ 500 mg eller total dygnsdos om ≥ 3 g (se avsnitt 4.5).

Om gastrointestinal ulceration eller blödning uppkommer hos patienter som använder Mobic ska behandlingen avbrytas.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter som har en gastrointestinal sjukdom, t.ex. ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom sjukdomssymtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med användning av NSAID-preparat krävs lämplig monitorering och rådgivning för patienter med hypertoni och/eller lindrig till medelsvår hjärtsvikt. Klinisk monitorering av blodtrycket hos riskpatienter rekommenderas vid utgångsläget och särskilt i början av behandlingen med meloxicam.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data antyder att användning av vissa NSAID-preparat inklusive meloxicam (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förknippad med en något förhöjd risk för artäröklusion (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Data är otillräckliga för att kunna utesluta en sådan förhöjd risk med meloxicam.

Meloxicam ska ordineras endast efter noggrant övervägande till patienter med obehandlad eller svårbehandlad hypertoni, hjärtsvikt, diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom, perifera cirkulationsrubbingar och/eller cerebrovaskulär sjukdom. Noggrant övervägande krävs också innan långtidsbehandling ordineras patienter med kardiovaskulära riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, rökning).

Hudreaktioner

Livshotande hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med användning av Mobic tabletter. Patienterna ska informeras om symtomen på dessa hudreaktioner och monitoreras noga med avseende på hudreaktioner. Risken för SJS och TEN är störst under de första behandlingsveckorna. Om symtom på SJS eller TEN (t.ex. förvärrade utslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador) uppkommer ska behandlingen med Mobic avbrytas. Tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkt läkemedelsbehandling ger bäst resultat vid hanteringen av symtom på SJS och TEN. Tidig utsättning av läkemedlet är associerad med bättre prognos. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN i samband med användning av Mobic tabletter får patienten i fråga aldrig återuppta behandlingen med Mobic.

Lever- och njurfunktionsparametrar

Liksom med de flesta NSAID-preparat har en ökning av transaminaser och bilirubin i serum samt andra leverfunktionsparametrar såväl som ökade koncentrationer av serumkreatinin och blodureakväve då och då rapporterats. Även störningar i andra laborativvärden har rapporterats. Största delen av dessa förändringar har varit lindriga och övergående. Om störningarna är betydande eller ihållande ska behandlingen med meloxicam avbrytas och lämpliga undersökningar genomföras.

Nedsatt njurfunktion

NSAID-preparat hämmar den kärllvidgande effekten av renala prostaglandiner, vilket kan leda till funktionell njursvikt på grund av reducerad glomerulär filtration. Denna biverkning är dosberoende. I början av behandlingen och efter dosökning ska njurfunktionen, inklusive diuresens volym, monitoreras noga hos patienter med följande riskfaktorer:

- äldre patienter
- samtidig behandling med ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, sartaner eller diuretika (se avsnitt 4.5)
- hypovolemi (oavsett orsak)
- hjärtsvikt
- nedsatt njurfunktion
- nefrotiskt syndrom
- lupusnephropati
- svår hepatisk dysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-poäng ≥ 10).

I sällsynta fall kan NSAID-preparat orsaka interstitiell nefrit, glomerulonefrit, njurmärgsnekros eller nefrotiskt syndrom.

Hos dialyspatienter med njursvikt i terminalfas får meloxicamdosen inte överskrida 7,5 mg per dygn. Dosreduktion är inte nödvändigt hos patienter med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning (d.v.s. hos patienter med kreatininclearance > 25 ml/min).

Retention av natrium, kalium och vatten

NSAID-preparat kan orsaka retention av natrium, kalium och vatten samt interferera med den natriuretiska effekten av diuretika. Dessutom kan minskad blodtryckssänkande effekt av antihypertensiva läkemedel förekomma (se avsnitt 4.5). Som en följd av detta kan ödem, hjärtsvikt eller hypertoni uppkomma hos känsliga patienter. Klinisk monitorering av riskpatienter är därför nödvändig (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan utlösas vid diabetes eller samtidig behandling med läkemedel orsakar hyperkalemi (se avsnitt 4.5). I dessa fall ska kaliumnivåerna kontrolleras regelbundet.

Samtidig användning med pemetrexed

Hos patienter som har lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning och som får pemetrexed ska behandlingen med meloxicam avbrytas från minst fem dagar före till minst två dagar efter administrering av pemetrexed (se avsnitt 4.5).

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Biverkningar tolereras ofta sämre av äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd, och de kräver därför noggrann uppföljning under behandling med meloxicam. Liksom med andra NSAID-preparat krävs särskild uppmärksamhet beträffande äldre, som ofta har nedsatt njur-, lever- eller hjärtfunktion. Äldre patienter är mer benägna att få biverkningar av NSAID-preparat; i synnerhet gäller detta gastrointestinal blödning och perforation, vilka kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

Meloxicam kan, liksom andra NSAID-preparat, maskera symtom på en underliggande infektionssjukdom.

Användning av meloxicam kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredningar ska avbrytande av behandlingen med meloxicam övervägas (se avsnitt 4.6).

Mobic 7,5 mg tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risker relaterade till hyperkalemi

Vissa läkemedel eller läkemedelsgrupper kan orsaka hyperkalemi: kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, angiotensinkonvertasenzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID-preparat, hepariner (låg molekylära eller ofraktionerade), ciklosporin, takrolimus och trimetoprim. Insättandet av hyperkalemi kan bero på andra riskfaktorer. Risken för hyperkalemi ökar om de ovannämnda läkemedlen används samtidigt med meloxicam.

Farmakodynamiska interaktioner

Andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och acetylsalicylsyra

Samtidig användning av andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller acetylsalicylsyra (≥ 500 mg som enkeldos eller ≥ 3 g som total dygnsdos) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider (t.ex. glukokortikoider)

Samtidig användning av kortikosteroider kräver försiktighet på grund av en ökad risk för blödningar och gastrointestinal ulceration.

Antikoagulantia eller heparin

Avsevärt ökad risk för blödning på grund av hämning av trombocytfunktionen och irritation av gastroduodenalslemhinnan. NSAID-preparat kan förstärka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av NSAID-preparat och antikoagulantia eller heparin, i terapeutiska doser eller givet till äldre, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

I övriga fall (t.ex. förebyggande doser) ska försiktighet iaktas vid användning heparin, på grund av en ökad blödningsrisk.

Noggrann övervakning av INR-värdet krävs om samtidig användning inte kan undvikas.

Trombolytika och läkemedel som hämmar trombocytfunktionen

Ökad risk för blödning på grund av hämning av trombocytfunktionen och irritation av gastroduodenalslemhinnan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel)
Ökad risk för gastrointestinal blödning.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister

NSAID-preparat kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Hos patienter med befintlig renal dysfunktion (t.ex. dehydrerade patienter och äldre patienter) kan samtidig tillförsel av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister och cykloxygenashämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Följden kan vara akut njursvikt, som dock vanligen är reversibel. Kombinationer av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister ska därför användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska hydreras tillräckligt, och monitorering av njurfunktionen ska övervägas när kombinationsbehandling påbörjas samt regelbundet under behandlingen (se även avsnitt 4.4).

Andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. betablockerare)

Den blodtryckssänkande effekten av betablockerare kan minska (p.g.a. hämning av prostaglandiner med vasodilaterande effekt).

Kalcineurinhämmare (t.ex. ciklosporin, takrolimus)

Den nefrotoxiska effekten av kalcineurinhämmare kan öka vid samtidig användning av NSAID-preparat, på grund av NSAID-preparatets effekter på renala prostaglandiner. Vid samtidig användning av läkemedlen ska njurfunktionen skall mätas. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas, särskilt hos äldre.

Deferasirox

Samtidig användning av meloxicam och deferasirox kan öka risken för gastrointestinala biverkningar. Försiktighet ska iaktas när dessa läkemedel används samtidigt.

Farmakokinetiska interaktioner: meloxicams effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Litium

NSAID-preparat har rapporterats öka plasmakoncentrationen av litium (genom minskad renal utsöndring av litium), som då kan nå toxiska nivåer. Samtidig användning av litium och NSAID-preparat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig ska plasmakoncentrationen av litium monitoreras noga i samband med inledning, justering och utsättning av behandlingen med meloxicam.

Metotrexat

NSAID-preparat kan reducera den tubulära sekretionen av metotrexat och därigenom öka plasmakoncentrationen av metotrexat. Därför rekommenderas inte samtidig användning av NSAID-preparat för patienter som får metotrexat i höga doser (mer än 15 mg/vecka) (se avsnitt 4.4).

Risken för interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat måste beaktas även vid lågdosbehandling med metotrexat, speciellt när det gäller patienter med nedsatt njurfunktion. Om kombinationsbehandling anses nödvändig ska antalet blodkroppar samt njurfunktion följas. Försiktighet ska iaktas om både NSAID-preparat och metotrexat ges inom 3 dagar, eftersom plasmakoncentrationen av metotrexat då kan öka och resultera i ökad toxicitet.

Även om farmakokinetiken för metotrexat (15 mg/vecka) inte påverkades väsentligt av samtidig meloxicambehandling ska hänsyn tas till att NSAID-preparat kan förstärka metotrexats hematologiska toxicitet (se ovan) (Se avsnitt 4.8).

Pemetrexed

Hos patienter med kreatininclearance på 45–79 ml/min ska ett uppehåll i behandlingen med meloxicam göras under perioden fem dagar före till två dagar efter administrering av pemetrexed. Om samtidig användning av meloxicam och pemetrexed är nödvändig ska patienterna övervakas noga, särskilt med avseende på myelosuppression och gastrointestinala biverkningar. Samtidig användning av meloxicam och

pemetrexed rekommenderas inte för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 45 ml/min).

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min) kan meloxicam i doser om 15 mg minska elimineringen av pemetrexed och därmed öka förekomsten av biverkningar av pemetrexed.

Försiktighet ska därför iaktas när meloxicam i en dos om 15 mg administreras samtidigt med pemetrexed till patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min).

Farmakokinetiska interaktioner: andra läkemedels effekt på meloxicams farmakokinetik

Kolestyramin

Kolestyramin påskyndar elimineringen av meloxicam genom att bryta det enterohepatiska kretsloppet så att clearance för meloxicam ökar med ca 50 % och halveringstiden minskar till 13 ± 3 timmar. Denna interaktion är kliniskt betydelsefull.

Farmakokinetiska interaktioner: effekten av kombinationsbehandling med meloxicam och andra läkemedel på farmakokinetiken

Orala antidiabetika (sulfonureider, nateglinid)

Meloxicam elimineras i huvudsak via levern; cirka två tredjedelar av metabolismen medieras av cytokrom (CYP) P450-enzym (CYP2C9 är den huvudsakliga metaboliska vägen och CYP3A4 den sekundära vägen) och en tredjedel via andra vägar, t.ex. genom peroxidioxidation. Potentiella farmakokinetiska interaktioner ska beaktas när meloxicam används samtidigt med läkemedel som är kända för att hämma eller metaboliseras via CYP2C9- och/eller CYP3A4-enzym. Interaktioner via CYP2C9-enzymet är sannolika vid samtidig användning av läkemedel som orala antidiabetika (sulfonureider, nateglinid). Samtidig användning kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och meloxicam. Patienter som använder meloxicam i kombination med sulfonureider eller nateglinid ska övervakas noga med avseende på hypoglykemi.

Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner har konstaterats vid samtidig administrering av antacida, cimetidin och digoxin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller fosterutvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för missfall, hjärtmissbildningar hos fostret samt gastroschis. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken antas öka i takt med att läkemedelsdosen ökar och behandlingstiden förlängs. I djurstudier har användning av en prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förlust av äggceller (både pre- och postimplantationsförluster) och ökad fosterdödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära missbildningar) rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen.

Under första och andra trimestern av graviditeten ska meloxicam användas endast om det är absolut nödvändigt. Om meloxicam används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första eller andra trimestern av graviditeten, ska behandlingen ges i så låg dos och under så kort tid som möjligt.

Under sista trimestern av graviditeten kan användning av en prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- renal dysfunktion, som kan utvecklas till njursvikt och minskad mängd fostervatten.

Under slutet av graviditeten kan användning av en prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och det nyfödda barnet för:

- hämning av trombocytaggregationen och därmed potentiellt förlängd blödningstid, vilket kan förekomma även vid låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till fördröjd eller utdragen förlossning.

Meloxicam är därför kontraindicerat under graviditetens sista trimester.

Amning

Även om det inte finns några specifika data om användning av meloxicam hos människa är det känt att NSAID-preparat utsöndras i bröstmjölk. Meloxicam har observerats i mjölk hos djur som ger di. Användning av meloxicam rekommenderas därför inte under amning.

Fertilitet

Liksom andra läkemedel som påverkar cyklooxygenas-/prostaglandinsyntesen kan meloxicam minska fertiliteten hos kvinnor, och därför rekommenderas det inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredningar bör avbrytande av behandlingen med meloxicam övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier av effekter av meloxicam på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Baserat på den farmakodynamiska profilen och rapporterade biverkningar är det dock sannolikt att meloxicam har inga eller försumbara effekter på dessa färdigheter. Om synrubbningar inklusive dimsyn, yrsel, trötthet, rotatorisk yrsel eller andra symtom från centrala nervsystemet förekommer under behandlingen bör patienten avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmän beskrivning

Kliniska prövningar och epidemiologiska data antyder att användning av NSAID-preparat (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förknippad med en något förhöjd risk för artäroklusion (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användning av NSAID-preparat.

De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala. Gastrointestinal ulceration, perforation eller blödning kan förekomma. Dessa kan ibland vara livshotande, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerativ stomatit samt exacerbationer av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av läkemedlet. Gastrit har observerats mer sällan.

Allvarliga hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Biverkningsfrekvenserna nedan baseras på motsvarande förekomster av rapporterade biverkningar i 27 kliniska prövningar, där läkemedelsbehandlingen pågick i minst 14 dagar. Informationen i fråga baseras på kliniska prövningar med 15 197 patienter som fick dagliga doser på 7,5 mg eller 15 mg meloxicam som tabletter eller kapslar under en period på upp till ett år.

Biverkningar som har observerats i rapporter som inkommit efter godkännandet för försäljning ingår i listan.

Biverkningarna klassificeras efter frekvensgrupper enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

b) Biverkningstabell

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Anemi
Sällsynta: Avvikande blodbild (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar), leukopeni, trombocytopeni

I mycket sällsynta fall har agranulocytos rapporterats (se punkt c).

Immunsystemet

Mindre vanliga: Allergiska reaktioner förutom anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner
Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion

Psykiska störningar

Sällsynta: Humörförändringar, mardrömmar
Ingen känd frekvens: Förvirringstillstånd, desorientering

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk
Mindre vanliga: Yrsel, somnolens

Ögon

Sällsynta: Synstörningar inklusive dimsyn; konjunktivit

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Rotatorisk yrsel
Sällsynta: Tinnitus

Hjärtat

Sällsynta: Palpitationer

Hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Blodkärl

Mindre vanliga: Förhöjt blodtryck (se avsnitt 4.4), rodnad

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Astma hos individer som är allergiska mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Störningar i magtarmkanalen, såsom dyspepsi, illamående, kräkningar, buksmärta, förstoppning, flatulens, diarré
Mindre vanliga: Ockult eller makroskopisk gastrointestinal blödning, stomatit, gastrit, rapningar
Sällsynta: Kolit, gastroduodenalsår, esofagit
Mycket sällsynta: Gastrointestinal perforation
Ingen känd frekvens: Pankreatit

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation kan ibland vara allvarliga och potentiellt dödliga, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormal leverfunktion (t.ex. förhöjda transaminaser eller förhöjt bilirubin)
Mycket sällsynta: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Angioödem, pruritus, utslag
Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, urtikaria
Mycket sällsynta: Bullösa utslag, erythema multiforme
Ingen känd frekvens: Fotosensitivitet

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Natrium- och vätskeretention, hyperkalemi (se avsnitten 4.4 Varningar och försiktighet och 4.5), avvikande värden i njurfunktionstester (förhöjd kreatinin- och/eller ureakoncentration i serum)
Mycket sällsynta: Akut njursvikt, särskilt hos patienter i riskgrupp (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Infertilitet hos kvinnor, fördröjd ovulation

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Ödem, inklusive ödem i de nedre extremiteterna

c) Enskilda allvarliga och/eller ofta återkommande biverkningar

Mycket sällsynta fall av agranulocytos har rapporterats hos patienter som fått behandling med meloxicam och andra potentiellt myelotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

d) Biverkningar som ännu inte har observerats i samband med användning av denna produkt, men som generellt anses orsakas av andra läkemedel i samma grupp

Organisk njurskada som sannolikt leder till akut njursvikt: följande mycket sällsynta fall har rapporterats: interstitiell nefrit, akut tubulär nekros, nefrotiskt syndrom och papillär nekros (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen efter akut överdosering av NSAID-preparat är vanligen begränsade till letargi, somnolens, illamående, kräkningar och smärta i övre delen av buken. Symtomen är normalt reversibla när understödande behandling ges. Gastrointestinal blödning kan förekomma. Svår förgiftning kan orsaka hypertension, akut njursvikt, hepatisk dysfunktion, andningssvårigheter, koma, konvulsioner, kardiovaskulär kollaps och hjärtstillestånd. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats vid terapeutiska doser av NSAID-preparat och kan därmed förekomma även vid överdosering.

Behandling

Patienten ska ges symtomatisk och understödjande behandling efter överdosering av NSAID-preparat. I kliniska studier har snabbare eliminering av meloxicam visats efter tillförsel av 4 g kolestyramin tre gånger per dag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, oxikamer; ATC-kod: M01AC06

Meloxicam tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) i oxikamgruppen och har antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt.

Den antiinflammatoriska egenskapen hos meloxicam har visats i klassiska inflammationsmodeller. Liksom med andra NSAID-preparat är den exakta verkningsmekanismen okänd. Gemensamt för alla NSAID-preparat (inklusive meloxicam) är dock att de hämmar biosyntesen av prostaglandiner, som är kända inflammationsmediatorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Meloxicam absorberas väl från magtarmkanalen, vilket visas genom en hög biotillgänglighet på cirka 90 % efter oral tillförsel i kapselform. Tabletter, oral suspension och kapslar har visats vara bioekvivalenta. Vid administrering av meloxicam en gång om dagen uppnås medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen inom 2 timmar med suspension och inom 5–6 timmar med orala, fasta beredningsformer (kapslar och tabletter). Vid upprepad dosering uppnås steady state inom 3–5 dagar. Vid administrering en gång om dagen varierar den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen mellan 0,4 och 1,0 mikrog/ml vid dosen 7,5 mg/dygn och mellan 0,8 och 2,0 mikrog/ml vid dosen 15 mg/dygn (C_{\min} respektive C_{\max} vid steady state), och dalvärdena (trough) varierar i relativt liten grad. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration av meloxicam vid steady state uppnås inom 5–6 timmar efter intag av tabletter, kapslar och oral suspension, i nämnd ordning. Kontinuerlig behandling under längre perioder på mer än ett år ger liknande läkemedelskoncentrationer som de som ses när steady state först uppnås. Absorptionsgraden för oralt administrerat meloxicam ändras inte vid samtidigt födointag eller användning av oorganiska antacida.

Distribution

Meloxicam binder starkt till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin (99 %). Meloxicam går över i synovialvätskan, och koncentrationen där är ungefär hälften av plasmakoncentrationen. Distributionsvolymen är låg, i genomsnitt cirka 11 liter efter intramuskulär eller intravenös administrering, och den varierar mellan individer, från 7 % till 20 %. Distributionsvolymen efter upprepade perorala doser av meloxicam (7,5–15 mg) är cirka 16 liter med variationskoefficienter varierande från 11 % till 32 %.

Metabolism

Meloxicam genomgår omfattande hepatisk metabolism. Fyra olika metaboliter har identifierats i urin, och alla är farmakologiskt inaktiva. Huvudmetaboliten, 5'-karboximeloxicam (60 % av dosen) bildas genom oxidation av en intermediär metabolit, 5'-hydroximetylmeloxicam, som också utsöndras i någon grad (9 % av dosen). In vitro-studier tyder på att CYP2C9 spelar en viktig roll för denna metaboliska väg, med smärre bidrag av isoenzymet CYP3A4. Patientens peroxidaktivitet leder troligen till uppkomsten av ytterligare två metaboliter, som utgör 16 % respektive 4 % av den administrerade dosen.

Eliminering

Meloxicam elimineras i huvudsak i form av metaboliter, som utsöndras i lika delar i urin och feces. Mindre än 5 % av modersubstansen utsöndras i oförändrad form i feces, och endast små mängder utsöndras i urin. Den genomsnittliga halveringstiden varierar mellan 13 och 25 timmar efter oral, intramuskulär och intravenös administrering. Total plasmaclearance uppgår till ca 7–12 ml/min efter en oral, intravenös eller rektal enkeldos.

Linjäritet/icke-linjäritet

Meloxicam uppvisar linjär farmakokinetik inom dosintervallet 7,5 mg–15 mg efter peroral eller intramuskulär administrering.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Varken nedsatt leverfunktion eller lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning förändrar meloxicams farmakokinetik. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning hade ett signifikant högre totalt läkemedelsclearance. En minskad proteinbindning har observerats hos patienter med njursvikt i terminalfas. Vid njursvikt i terminalfas kan den ökade distributionsvolymen resultera i förhöjda koncentrationer av meloxicam (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Äldre

Äldre manliga patienter uppvisade liknande genomsnittliga farmakokinetiska parametrar som yngre män. Äldre kvinnliga patienter uppvisade högre AUC-värden och längre halveringstider än yngre patienter av båda könen. Hos äldre har ett något lägre genomsnittligt clearance vid steady state rapporterats än hos yngre patienter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxikologiska profilen för meloxicam har i prekliniska studier observerats vara liknande den för övriga NSAID-preparat: gastrointestinala sår och erosioner samt renal papilläer nekros har observerats vid kronisk exponering för höga doser hos två olika djurarter.

Orala reproduktionsstudier på råttor har visat reducerad ägglossning och hämning av implantation samt ökat antal resorptioner av foster vid dosnivåer som är toxiska för moderdjuren (> 1 mg/kg).

Reproduktionstoxikologiska studier där råttor och kaniner gavs orala doser på upp till 4 mg/kg respektive 80 mg/kg visade inga teratogena effekter.

Dessa doser var 5–10-faldiga jämfört med de kliniska doserna (7,5–15 mg) för en person som väger 75 kg. Fostertoxiska effekter har observerats med alla prostaglandinsynteshämmare när de använts i slutet av dräktigheten. Prekliniska studier visar att meloxicam kan detekteras i mjölk hos digivande djur. Inga mutagena effekter har observerats, varken in vitro eller in vivo. Inga karcinogena effekter har heller observerats hos råttor eller mus vid doser som är avsevärt högre än kliniska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K25

Vattenfri, kolloidal kiseldioxid

Krospovidon

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 och 1 000 tabletter i blister (PVC/PVDC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

31.12.2004/8.5.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.4.2022