

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meloxicam Hexal 7,5 mg tabletti

Meloxicam Hexal 15 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meloxicam Hexal 7,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg meloksikaamia.

Meloxicam Hexal 15 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 15 mg meloksikaamia.

Meloxicam Hexal 7,5 mg tabletti

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 40,9 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

Meloxicam Hexal 15 mg tabletti

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 81,7 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaaleankeltainen, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Meloxicam Hexal 7,5 mg tabletit:

Tabletti voidaan jakaa ainostaan nielemisen helpottamiseksi.

Meloxicam Hexal 15 mg tabletti

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelrikon pahenemisvaiheen lyhytaikainen oireenmukainen hoito.
- Nivelreuman ja selkärankareuman pitkäaikainen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Annostellaan suun kautta.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyintä mahdollista hoitojaksoa, joka on välttämätön oireiden hallintaan (ks. kohta 4.4.). Potilaan tarve oireenmukaiseen hoitoon ja hoitovaste tulee arvioida aika ajoin erityisesti potilaille, joilla on nivelrikko.

Nivelrikon pahenemisvaiheet: 7,5 mg/vrk.

Jos tilanne ei kohene, voidaan annosta tarvittaessa lisätä 15 mg:aan vuorokaudessa.

Nivel- ja selkärankareuma: 15 mg/vrk (ks. myös 'Erityisryhmät').

Terapeuttisesta vasteesta riippuen annosta voidaan mahdollisesti pienentää 7,5 mg:aan vuorokaudessa.

15 MG:N VUOROKAUSIANNOSTA EI SAA YLITTÄÄ.

Erityisryhmät

lääkkäät potilaat ja potilaat, joilla tavallista suurempi riski haittavaikutuksille (ks. kohta 5.2):
lääkäillä potilailla suositeltu annos nivel- ja selkärankareuman pitkäaikaishoidossa on 7,5 mg/vrk.
Potilaiden, joilla on tavallista suurempi riski haittavaikutuksille, tulisi aloittaa hoito 7,5 mg:lla vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2):

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä dialyysipotilailla ei pidä ylittää 7,5 mg:n vuorokausiannosta.

Annoksen pienentämiseen ei ole tarvetta lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (eli potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 25 ml/min). (Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa, ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2):

Annosta ei tarvitse pienentää lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. (Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Meloxicam Hexal -valmistetta ei saa antaa lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.3).
Meloxicam Hexal -valmistetta on useimmissa maissa saatavilla kahta eri vahvuutta, 7,5 mg ja 15 mg.

Antotapa:

Päivittäinen annos otetaan kerta-annoksena aterian yhteydessä, veden tai muun nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6)
- lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla
- jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille saman mekanismin kautta vaikuttaville lääkeaineille (eli tulehduskipulääkkeille tai asetyylisalisyylihapolle). Meloksikaamitabletteja ei pidä määrätä potilaille, joille on asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ilmaantunut astmaoireita, nenäpolyppeja, angioneuroottista edeemaa tai nokkosihottumaa.
- aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- aktiivisen tai aiemmin todetun uusiutuvan peptisen haavan/verenvuodon (kaksi tai useampia erillisiä todettuja haavauma- tai verenvuototapahtumia) yhteydessä
- aktiivisen tulehdusellisen suolistosairauden (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) yhteydessä
- vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä
- vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, jos potilas ei ole dialyysihoidossa
- mahasuolikanavan verenvuodot, aiemmin sairastetut aivoverenvuodot tai muut vuotohäiriöt
- vaikean sydämen vajaatoiminnan yhteydessä.

Meloksikaamin käyttö ohitusleikkauksen yhteydessä perioperatiiviseen kipuun on vasta-aiheista.

Valmisteen käyttö on vasta-aiheista harvinaisissa perinnöllisissä tiloissa, joissa jokin valmisteen sisältämistä apu-aineista (ks. kohta 6.1) ei sovi potilaalle (katso kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhintä mahdollista hoitajaksoa, joka on välttämätön oireiden hallintaan (ks. kohta 4.2 sekä ruuansulatuskanavaan tai sydämeen ja verisuoniin liittyvät riskit alla).

Suosittelua enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää, vaikka hoitovaste ei olisikaan riittävä. Toista tulehduskipulääkettä ei myöskään pidä lisätä hoitoon, sillä tämä saattaa lisätä hoidon toksisuutta. Terapeuttista hyötyä lisälääkityksestä ei myöskään ole voitu osoittaa. Meloksikaamin käyttöä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, syklo-oksigenaasi-2 estäjät mukaan lukien, tulee välttää.

Meloksikaami ei sovi potilaille, jotka tarvitsevat välitöntä lievitystä akuuttiin kipuun

Jos potilaan tila ei useammakaan hoitopäivän jälkeen ole kohentunut, on lääkityksen tarvetta arvioitava uudelleen.

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

Vaikutukset ruuansulatuskanavaan

Ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, on raportoitu kaikilla tulehduskipulääkkeillä kaikissa hoidon vaiheissa riippumatta ennakoivien oireiden ilmenemisestä tai aiemmista vakavista ruuansulatuskanavan tapahtumista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuotoa 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 hoidon alkuvaiheessa.

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

Jos ilmenee ruuansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava meloksikaamin käyttö.

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

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

Riskipotilaiden verenpaineen kliinistä tarkkailua suositellaan alussa ja etenkin meloksikaamihoidon aloitusvaiheessa.

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

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

Ihoreaktiot

Meloksikaamin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten exfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).

Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS, exfoliatiivisen dermatiitin ja TEN riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Jos exfoliatiivisen dermatiitin, SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) tai muita yliherkkyysoireita ilmenee, meloksikaamihoito on lopetettava.

Paras lopputulos näiden oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen.

Jos potilaalle on kehittynyt exfoliatiivista dermatiittia, SJS tai TEN meloksikaamin käytön yhteydessä, meloksikaamin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Meloksikaamin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Maksa- ja munuaistoiminnan parametrit

Kuten useimpien muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, on meloksikaamin käytön yhteydessä satunnaisesti raportoitu kohonneita transaminaasiarvoja, kohonneita bilirubiiniarvoja seerumissa, muita maksan toimintaa kuvaavien parametrien muutoksia, kreatiniinipitoisuuksien nousua seerumissa, veren ureatypen nousua ja muita tavallisesta poikkeavia laboratorikoetuloksia. Useimmiten nämä poikkeamat ovat olleet ohimeneviä ja lieviä. Jos jokin poikkeama osoittautuu merkittäväksi tai pysyväksi, on meloksikaamihoito lopetettava ja tilanteen vaatimiin tutkimuksiin ryhdyttävä.

Toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeet voivat estää munuaisperäisten prostaglandiinien vasodilatoivaa vaikutusta ja näin aiheuttaa toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan hidastamalla glomerulusten suodattumisnopeutta. Tämä haittatapahtuma on annosriippuvainen. Hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen diureesia ja munuaisten toimintaa tulee seurata huolellisesti potilailla, jotka kuuluvat seuraaviin riskiryhmiin:

- iäkkäät potilaat
- samanaikaisesti ACE:n estäjiä, angiotensiini-II-antagonisteja (kuten sartaanit) tai diureetteja

käyttävät potilaat (ks. kohta 4.5)

- hypovoleemiset potilaat (aiheuttajan ollessa mikä tahansa)
- kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat
- potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on nefroottinen syndrooma
- potillat, joilla on lupus nefropatia
- potilaat, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (seerumin albumiinipitoisuus < 25 g/l tai Child-Pugh pisteet \geq 10).

Tulehduskipulääkkeet saattavat harvoissa tapauksissa aiheuttaa interstitiaalista nefriittia, glomerulonefriittia, munuaisytimen nekroosia tai nefroottista syndroomaa.

Meloksikaamiannos loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysipotilailla ei saa ylittää 7,5 mg:aa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (eli potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on >25 ml/min.)

Natriumin, kaliumin ja nesteen kertyminen

Tulehduskipulääkkeet saattavat johtaa natriumin, kaliumin tai nesteen kertymiseen, ja interaktiot diureettien natriureettisten vaikutusten kanssa ovat mahdollisia. Lisäksi verenpainelääkkeiden antihypertensiiviset vaikutukset saattavat vähentyä (ks. kohta 4.5). Tämän seurauksena turvotuksesta, sydämen vajaatoiminnasta tai korkeasta verenpaineesta kärsivien tai niille alttiiden potilaiden tila saattaa huonontua tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Riskipotilaiden tilan kliininen seuranta on siksi välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Hyperkalemia

Diabeteslääkityksen tai muun samanaikaisen, kaliumin määrää nostavan lääkeyhdistelmän käyttö voi altistaa hyperkalemialle (ks. kohta 4.5). Näissä tapauksissa kaliumarvoja on seurattava säännöllisesti.

Muut varoitukset ja varoitusmerkit

Haittavaikutusten sietokyky on yleensä tavallista huonompi iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla. Näiden potilaiden tilaa on siksi seurattava huolellisesti. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, on erityiseen huolellisuuteen syytä hoidettaessa iäkkäitä potilaita, joilla usein ilmenee munuaisten, maksan tai sydämen toiminnan heikentymistä. Iäkkäillä potilailla on suurentunut frekvenssi tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille. Etenkin ruuansulatuselimistön verenvuodot ja perforaatio voivat olla kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.2).

Meloksikaami (kuten muutkin tulehduskipulääkkeet) saattaa peittää taustalla olevan infektiosairauden oireet.

Meloksikaami, kuten muutkin syklo-oksigenaasia/prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet, saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä siksi suositella naisille, jotka suunnittelevat raskautta. Meloksikaamihoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai joiden hedelmättömyyden syytä pyritään selvittämään.

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa meloksikaamia potilaille, joilla on tai on ollut keuhkoastma, koska tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa näillä potilailla bronkospasmeja.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Eryistä huomiota vaativat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa, katso kohta 4.5 alla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Muut steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g:n vuorokausiannoksin:

Useamman steroideihin kuulumattoman tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö voi niiden synergian takia lisätä ruuansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riskiä.

Meloksikaamia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden mukaan lukien asetyylisalisyylihapon (≥ 1 g:n kerta-annoksin tai ≥ 3 g:n kokonaisvuorokausiannoksin otettuna) kanssa (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit (esim. glukokortikoidit):

Samanaikainen käyttö kortikosteroidien kanssa vaatii erityistä varovaisuutta lisääntyneen ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riskin takia (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit tai hepariini annettuna vanhuksille tai hoitoannoksina:

Huomattavasti lisääntynyt vuotoriski verihituleiden toiminnan estymisen ja maha-pohjukaissuolen limakalvovaurioiden seurauksena. Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien tai hepariinin samanaikaista käyttöä vanhuksille tai hoitoannoksina ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, INR-tasoa tulee seurata huolellisesti.

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

Trombolyttiset aineet ja verihituleiden hyytymistä estävät aineet

Lisääntynyt verenvuotojen riski verihituleiden toiminnan estymisen ja mahasuolikanavan limakalvovaurioiden seurauksena.

Selektiiviset serotoniinin takaisinotonestäjät:

Ruuansulatuskanavan verenvuotojen lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4).

Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini-II-antagonistit:

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden antihypertensiivisten lääkkeiden tehoa. Joillakin potilailla, joilla munuaisten toiminta poikkeaa normaalista (esim. dehydroituneet potilaat tai iäkkäät potilaat) ACE:n estäjien tai angiotensiini-II-antagonistien ja syklo-oksigenaasia estävien aineiden yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan huonontumista ja mahdollisesti akuuttia, yleensä ohimenevää, munuaisten vajaatoimintaa. Tästä syystä tämänkaltaisten lääkeyhdistelmien antamisessa on noudatettava varovaisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Potilasta tulee nesteyttää riittävästi ja munuaisten toiminnan seuraamista tulee harkita yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja määrääjain myös sen jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Muut verenpainelääkkeet (esim. beetasalpaajat):

Kuten edellisessä kohdassa, beetasalpaajien verenpainetta laskeva vaikutus saattaa heikentyä (johtuen vasodilatoivien prostaglandiinien synteesin estymisestä).

Kalsineuriinin estäjät (esim. siklosporiini, takrolimuusi):

Kalsineuriinin estäjien munuaistoksisuus saattaa lisäntyä tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Tämä johtuu tulehduskipulääkkeiden vaikutuksista munuaisten prostaglandiineihin.

Yhdistelmähoitossa munuaisten toimintaa on seurattava. Samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan huolellista munuaistoiminnan seuranta etenkin iäkkäillä potilailla.

Kohdunsisäiset ehkäisimet:

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu heikentäneen kohdunsisäisten ehkäisinten tehoa. Kohdunsisäisten ehkäisinten tehon heikkenemistä NSAID-lääkkeiden vaikutuksesta on raportoitu, mutta nämä löydökset vaativat vielä vahvistamista.

Farmakokineettiset interaktiot

Meloksikaamin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Litium:

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu lisäävän litiumin pitoisuutta veressä (koska litiumin erityys munuaisten kautta vähenee). Tämän seurauksena litiumpitoisuus voi kohota toksiselle tasolle. Tulehduskipulääkkeiden ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, on litiumin pitoisuutta plasmassa seurattava huolellisesti meloksikaamihoidon aloituksen, annossäätelyvaiheen ja hoidon lopettamisen yhteydessä.

Metotreksaatti:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja siten lisätä metotreksaatin pitoisuutta plasmassa. Tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei siksi suositella potilaille, jotka käyttävät suuria metotreksaattiannoksia (yli 15 mg/viikko) (ks. kohta 4.4).

Riski tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin välisille interaktioille on kuitenkin muistettava myös sellaisten potilaiden kohdalla, jotka käyttävät pienempiä metotreksaattiannoksia, etenkin jos heidän munuaistensa toiminta on heikentynyt. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, on verenkuva ja munuaisten toimintaa seurattava hoidon aikana. Varovaisuuteen on syytä, jos tulehduskipulääkkeen ja metotreksaatin annon välissä on 3 päivää tai vähemmän, sillä metotreksaatin pitoisuus plasmassa voi tällöin nousta tavallista korkeammaksi, jonka seurauksena sen toksisuus lisääntyy.

Vaikka metotreksaatin (annoksella 15 mg/viikko) farmakokinetiikka ei olennaisesti muuttunut samanaikaisen meloksikaamihoidon yhteydessä, on kuitenkin muistettava, että metotreksaatin hematotoksisuus saattaa lisääntyä samanaikaisen tulehduskipulääkehoidon yhteydessä (ks. yllä). (Ks. kohta 4.8).

Farmakokineettisen yhteisvaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon kun meloksikaamia ja lääkkeitä, joiden tiedetään inhiboivan CYP2C9- ja/tai CYP3A4 –entsyymiä tai metaboloituvan niiden kautta, annetaan yhtäaikaaisesti.

Yhteisvaikutuksia oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa ei voida sulkea pois.

Farmakokineettiset interaktiot:

Muiden lääkkeiden vaikutus meloksikaamin farmakokinetiikkaan

Kolestyramiini:

Kolestyramiini nopeuttaa meloksikaamin eliminaatiota keskeyttämällä meloksikaamin enterohepaattisen kierron. Tämän seurauksena meloksikaamin puhdistuma lisääntyy 50 %:lla ja puoliintumisaika lyhenee 13±3 tuntiin. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkitsevä.

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä interaktioita ei havaittu antasidien, simetidiinin eikä digoksiinin kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto saattaa vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella raskauden alkuvaiheessa käytetyt prostaglandiinisynteesin estäjät aiheuttivat keskenmenojen, sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion riskin lisääntymistä. Kardiovaskulaaristen epämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen nostamisen ja hoidon keston pidentymisen myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjien käytön on osoitettu lisäävän pre- ja postimplimentaatiohäiriöitä sekä

alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi on raportoitu erilaisten epämuodostumien, myös kardiovaskulaaristen, lisääntyntä esiintymistä eläimillä, jolle oli annettu prostaglandiinisynteesin estäjiä raskauden organogeesivaiheessa.

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

Viimeisen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesiä estävät aineet saattavat altistaa sikiöitä:

- kardiopulmonaaliseen toksisuuteen (ductus arteriosuksen enneaikainen sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio)
- munuaistoimintahäiriölle, joka saattaa johtaa munuaisten toimintahäiriöön ja lapsiveden niukkuuteen

äitiä ja vastasyntyntä, loppuraskauden aikana:

- mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle verihäiriöiden aggregaation estymisen seurauksena, jota voi ilmetä jopa hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten heikentymiselle, joka voi aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä.

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

Imetys:

Meloksikaamin käytöstä ei ole erityistä kokemusta, mutta tulehduskipulääkkeiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Meloksikaamin käyttöä ei siten suositella imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Erityisiä tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lääkeaineen farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella on kuitenkin todennäköistä, että meloksikaamilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos näköhäiriöitä, uneliaisuutta, huimausta tai muita keskushermosto-oireita ilmenee, on suositeltavaa olla ajamatta autoa ja käyttämättä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yleistä

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). Tutkimustulokset meloksikaamin aiheuttaman riskin poissulkemiseksi ovat riittämättömiä.

Turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Yleisimmät havaitut haittavaikutukset kohdistuvat ruuansulatuskanavaan. Peptisiä haavoja, perforaatiota tai ruuansulatuskanavan verenvuotoa, joskus fataaleja etenkin vanhuksilla, voi esiintyä (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, tummia ulosteita, verioksennusta, haavaista suutulehdusta, koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4 Varoituksen ja käyttöön liittyvät varoimet) on raportoitu meloksikaamin annon jälkeen. Vähemmän yleisesti on havaittu gastriittia.

Alla ilmoitetut haittavaikutuksien esiintymistiheydet perustuvat raportoitujen haittavaikutustapausten määrään 27 kliinisen tutkimuksen yhteydessä, kun koehenkilöt saivat meloksikaamia vähintään 14 vuorokauden ajan. Tiedot ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui yhteensä 15197

potilasta, joille annettiin 7,5 tai 15 mg meloksikaamia tabletteina tai kapseleina suun kautta joka päivä ja enimmäkseen jopa vuoden ajan.

Sellaiset haittavaikutukset, jotka markkinoille saattamisen jälkeen saatujen raporttien perusteella on arvioitu mahdollisesti meloksikaamiin liittyviksi, on sisällytetty alla esitettävään listaan haittavaikutuksista.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

b) Lista haittavaikutuksista

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset:

Anemia.

Harvinaiset:

Verenkuvan muutokset (mukaan lukien muutokset valkosolujen erittelylaskennassa), leukosytopenia, trombosytopenia.

Agranulosytoositapauksia on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta c).

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset:

Muut allergiset reaktiot paitsi anafylaktiset /anafylaktoidiset reaktiot.

Tuntematon:

Välittömät yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset:

Mielialamuutokset, unettomuus ja painajaisunet.

Tuntematon:

Sekavuustilat, desorientaatio.

Hermosto

Yleiset:

Pyörrytys, päänsärky.

Melko harvinaiset:

Huimaus, uneliaisuus.

Silmät

Harvinaiset

Näköhäiriöt, myös näön hämärtyminen, konjunktiviitti.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:

Kiertohuimaus.

Harvinaiset

Tinnitus.

Sydän

Harvinaiset:

Sydämentykytys.

Tuntematon

Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Verisuonisto

Melko harvinaiset:

Verenpaineen nousu (ks. kohta 4.4), punastuminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Astma tietyillä, asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille allergisilla henkilöillä.

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ummetus, ilmavaivat, ripuli.

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

Harvinaiset: Koliitti, maha-pohjukaissuolihaava, ruokatorvitulehdus.

Hyvin harvinaiset Maha-suolikanavan perforaatio.

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

Veriulosteita, verioksennuksia ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen.

Maksa ja sappi

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

Hyvin harvinaiset Hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset Angioedeema, kutina, ihottuma.

Harvinaiset: Vakavia ihoreaktioita: Stevens-Johnsonin syndroomaa (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu (katso kohta 4.4.). Hilseilevä ihottuma, nokkosihottuma.

Hyvin harvinaiset: Rakkulaihottuma, eryteema multiforme.

Tuntematon

Valoherkkyys.

Munuaiset ja virtsatiet

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

Hyvin harvinaiset: Akuutti munuaisten vajaatoiminta, erityisesti riskiryhmien potilailla (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi liittyä virtsaamisvaikeuksiin, mukaan lukien virtsaumpi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Edeema, myös alaraajojen edeemat.

c) Lisätietoa tietyistä vakavista ja/tai usein esiintyvistä haittavaikutuksista

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

d) Haittavaikutuksia, joita ei ole vielä havaittu tämän valmisteen käytön seurauksena, mutta joita pidetään yleisesti muiden saman ryhmän yhdisteiden aiheuttamina

Orgaaninen munuaisvaurio, joka todennäköisesti johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan: seuraavia hyvin harvinaisia tapauksia on raportoitu: interstitiaalinefriittiä, akuuttia tubulusnekroosia, nefroottista oireyhtymää ja papillanekroosia on raportoitu yksittäistapauksissa (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Tulehduskipulääkkeiden akuutin yliannostuksen oireet rajoittuvat yleensä letargiaan, uneliaisuuteen, pahoinvointiin, oksenteluun ja keskiylävatsakipuun. Nämä oireet menevät tavallisesti ohi tukihoidolla. Ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä.

Vakava-asteinen myrkytys voi johtaa hypertensioon, akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, maksan toimintahäiriöihin, hengityslamaan, koomaan, kouristuksiin, verenkiertokollapsiin ja sydämenpysähdykseen.

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttien annosten yhteydessä ja näitä voi ilmetä myös yliannostustapauksissa.

Tulehduskipulääkkeitä yliannostelleita potilaita on hoidettava oireenmukaisesti, elintoimintoja tukien. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että suun kautta annettu 4 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa nopeuttaa meloksikaamin poistumista elimistöstä.

Vaihtoehtoisesti vatsahuuhtelua tulee harkita aikuispotilailla, joiden mahdollisesti hengenvaarallisesta yliannostuksesta on kulunut alle 1 tunti.

Riittävä virtsaneritys tulee varmistaa.

Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti.

Potilasta on tarkkailtava ainakin 4 tunnin ajan mahdollisesti toksisten määrien nauttimisen jälkeen.

Tiheitä tai pitkittyneitä kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.

Muut toimenpiteet voivat olla aiheellisia potilaan kliinisestä tilasta riippuen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Meloksikaami on oksikaamien ryhmään kuuluva non-steroidaalinen tulehduskipulääke (NSAID), jolla on anti-inflammatorista, analgeettista ja antipyreettistä vaikutusta.

Meloksikaamin tulehdusta lievittävä vaikutus on osoitettu klassisten tulehdusmallien avulla. Meloksikaamin tarkka vaikutusmekanismi on tuntematon. Kaikilla NSAID-lääkkeillä (meloksikaami

mukaan lukien) on kuitenkin yksi yhteinen vaikutusmekanismi: Ne estävät tunnettujen tulehdusvälittäjäaineiden, prostaglandiinien, biosynteesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Meloksikaami imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta. Tämä ominaisuus näkyy korkeana biologisena hyötyosuutena (= 89 %) suun kautta otetun annoksen (kapselin) jälkeen. Tabletit, oraalisuspensiot ja kapselit ovat osoittautuneet bioekvivalenteiksi keskenään.

Kerta-annoksen jälkeen meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa oraalisuspension oton jälkeen ja 5 - 6 tunnin kuluessa kiinteän, suun kautta nautittavan lääkkeen oton jälkeen (kapselit, tabletit).

Toistuvien annosten jälkeen vakaa tila saavutetaan 3 - 5 vuorokauden kuluessa. Kun lääkettä annostellaan kerran vuorokaudessa, ovat pitoisuuden vaihtelut vuorokauden huippu- ja minimipitoisuuksien välillä suhteellisen pienet: 7,5 mg:n päivittäisellä annoksella pitoisuus vaihtelee välillä 0,4 mikrog/ml ja 1,0 mikrog/ml ja 15 mg:n annoksella välillä 0,8 mikrog/ml ja 2,0 mikrog/ml (= C_{\min} - ja C_{\max} -arvot, kun vakaa tila on saavutettu).

Vakaassa tilassa meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5 - 6 tunnin kuluessa lääkkeen otosta sekä tableteilla, kapseleilla että oraalisuspensiolla. Kun hoitoa jatketaan yli vuoden ajan, ovat meloksikaamipitoisuudet edelleen samat kuin siinä vaiheessa, kun vakaa tila alun alkaen saavutettiin. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta suun kautta otetun meloksikaamin imeytymiseen.

Jakaantumisen:

Meloksikaamin plasman proteiineihin sitoutumisen aste on korkea. Meloksikaami sitoutuu pääosin albumiiniin (99 %). Meloksikaami kulkeutuu nivelnesteeseen, jossa lääkeainepitoisuus kohoaa noin puoleen plasmassa olevasta pitoisuudesta. Jakaantumistilavuus on pieni, keskimäärin 11 litraa. Yksilöiden välinen vaihtelu on noin 30 - 40 %.

Biotransformaatio:

Meloksikaamilla on voimakas maksametabolia. Virtsaasta on tunnistettu neljä eri metaboliittia. Kaikki nämä metaboliitit ovat inaktiivisia. Meloksikaamin päämetaboliitti, 5'-karboksimeklosikaami (60 % otetusta annoksesta), muodostuu erään välimetaboliitin, 5'-hydroksimeklosikaamin, oksidaation kautta. Tätä välimetaboliittia erittyy myös jonkin verran (9 % otetusta annoksesta). *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että CYP2C9 olisi tämän metaboliareitin tärkein katalysaattori CYP3A4-isoentsyymien toimiessa oheisroolissa. Potilaan peroksidaasiaktiivisuus vastaa todennäköisesti kahden muun metaboliitin (16 % ja 4 % otetusta annoksesta) synnystä.

Eliminaatio:

Meloksikaami erittyy pääosin metaboliitteina ja yhtä paljon sekä virtsaan että ulosteeseen. Alle 5 % päivittäisestä annoksesta erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Virtsaan muuttumatonta meloksikaamia erittyy vain häviävän pieniä määriä. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Kokonaispuhdistuma on keskimäärin 8 ml/min.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Meloksikaamin farmakokinetiikka on lineaarista annosvälillä 7,5 - 15 mg, kun lääke annetaan suun kautta tai lihakseen.

Erityisryhmät:

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta:

Maksan vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei olennaisesti vaikuta meloksikaamin farmakokinetiikkaan. Terminaalissa munuaisten vajaatoiminnassa jakaantumistilavuuden kasvu voi johtaa tavallista korkeampiin vapaan meloksikaamin pitoisuuksiin,

jolloin päivittäinen meloksikaamiannos ei siksi saa ylittää 7,5 mg:aa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Iäkkäät:

Vakaassa tilassa keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli hieman pienempi iäkkäillä kuin heitä nuoremmilla henkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Meloksikaamin toksikologisen profiilin on prekliinisissä tutkimuksissa todettu olevan samanlaisen kuin muillakin tulehduskipulääkkeillä: suurten annosten pitkäaikaikäkäytössä ilmeni ruuansulatuskanavan haavaumia ja syöpymiä sekä papillaarista nekroosia munuaisissa kahdella eri eläinlajilla.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotilla havaittiin ovulaatioiden vähentymistä, alkuiden kiinnittymisen estymistä ja embryotoksisia (resorption lisääntyminen) vaikutuksia, kun rottaemioille annettiin niille toksisia (≥ 1 mg/kg) lääkeannoksia suun kautta. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt teratogeenisuutta suun kautta annetuilla annoksilla, jotka olivat jopa 4 mg/kg rotilla ja 80 mg/kg kaneilla.

Vahingoittavat annostasot ylittivät kliiniset annokset (7,5 - 15 mg) 5 - 10-kertaisesti laskettuna milligrammoina kiloa kohden (oletus: ihminen painaa 75 kg). Kuten kaikilla prostaglandiinisynteesiä estävillä aineilla, on meloksikaamillakin havaittu sikiötoksisia vaikutuksia, kun sitä on käytetty tiineysajan loppuvaiheessa. Minkäänlaisia mutageenisia vaikutuksia ei ole havaittu *in vitro* eikä *in vivo*. Riskiä karsinogeenisille vaikutuksille ei myöskään ole havaittu, kun hiirille ja rotille on annettu selvästi kliinisiä annoksia suuremmat meloksikaamiannokset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumsitraatti
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppityypit ja pakkauskoot

PVC/PVDC alumiini läpipainopakkaus

Meloxicam Hexal 7,5 mg tabletit

Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Meloxicam Hexal 15 mg tabletit
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

7,5 mg: 19333
15 mg: 19334

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.01.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.05.2013