

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meloxicam Orion 15 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15 mg meloksikaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi 81,70 mg (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Meloxicam Orion on tarkoitettu aikuisten ja yli 16-vuotiaiden nuorten hoitoon.
- Nivelrikon pahenemisvaiheen lyhytaikaiseen oireiden mukaiseen hoitoon.
- Nivelreuman tai selkärankareuman pitkäaikaiseen oireiden mukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Etenkin nivelrikosta kärsivien potilaiden oireiden lievittyminen ja hoitovasteen saavuttaminen tulee arvioida ajoittain uudelleen.

- Nivelrikon paheneminen: 7,5 mg/vrk (puolikas 15 mg:n tabletti).
Jos potilaan tila ei parane, annos voidaan tarvittaessa nostaa 15 mg:aan/vrk (yksi 15 mg:n tabletti).
- Nivelreuma, selkärankareuma: 15 mg/vrk (yksi 15 mg:n tabletti) (katso alla myös kohta Erityisryhmät).
Annos voidaan vähentää 7,5 mg:aan/vrk (puolikas 15 mg:n tabletti) hoitovasteesta riippuen.

ÄLÄ YLITÄ ANNOSTA 15 mg/vrk.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 5.2)

Iäkkäillä nivelreuman ja selkärankareuman pitkäaikaisen hoidon suositeltu vuorokausiannos on 7,5 mg (ks. myös kohta 4.2 ”Potilaat, joilla on lisääntynyt haittavaikutusten riski” ja kohta 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)

Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivän dialyysipotilaan vuorokausiannos ei saa ylittää 7,5 mg.

Lievästä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (kreatiniinipuhdistuma yli 25 ml/min) (katso ei-dialyysihoidossa olevien, vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa koskevat lisätiedot kohdasta 4.3).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Lievästä tai keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. tiedot, jotka koskevat vakavasta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita kohdasta 4.3).

Pediatriset potilaat

Meloxicam Orion 15 mg tabletteja ei saa antaa lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Päivittäinen kokonaisannos on otettava yhtenä annoksena veden tai muun nesteen kera aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6)
- lapset ja alle 16-vuotiaat nuoret
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, samalla tavoin vaikuttaville aineille, esim. tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Meloksikaamia ei saa antaa sellaisille potilailla, joilla on asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden antamisen jälkeen ilmennyt astmaa, nenäpolyppeja, angioneuroottista ödeemaa tai urtikariaa.
- aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- aktiivinen tai aiemmin toistuvasti sairastettu maha- tai pohjukaissuolen haavauma / verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, jota ei hoideta dialyysillä
- maha-suolikanavan verenvuodot, aiemmin sairastetut aivoverenvuodot tai muut verenvuotohäiriöt
- vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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 potilaan tila ei ole parantunut usean vuorokauden meloksikaamihoidon jälkeen, hoidon kliininen hyöty on arvioitava uudelleen.

Ennen meloksikaamihoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla aiemmin ollut ruokatorven tulehdus, mahakatarri ja/tai maha- tai pohjukaissuolihaava ja varmistuttava niiden täydellisestä parantumisesta. Hoidon aikana potilaita pitää seurata näiden sairauksien mahdollisen uusiutumisen varalta.

Vaikutukset maha-suolikanavaan

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

Maha-suolikanavan 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 maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti maha-suolikanavan 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. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. suun kautta otettavat kortikosteroidit, hepariini hoitoannoksina tai annettaessa iäkkäille potilaille, antikoagulantit kuten varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai muut tulehduskipulääkkeet tai asetyylisalisyylihappon ≥ 500 mg kerta-annoksena tai ≥ 3 g kokonaisvuorokausiannoksena (ks. kohta 4.5).

Jos meloksikaamia saavalla potilaalla esiintyy ruuansulatuselimistön haavauma tai verenvuotoa, lääkkeen käyttö on lopetettava.

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

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

Riskipotilaiden verenpaineen kliinistä tarkkailua suositellaan alussa ja etenkin meloksikaamihoidon aloitusvaiheessa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella 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 hoitamattomia/vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Ihohaittavaikutukset

Vakavia ihoreaktioita (jotkut kuolemaan johtavia), mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu hyvin harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Meloksikaamin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Meloxicam Orion -valmisteen 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:n ja TEN:n riski on ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Jos SJS:n tai TEN:n oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, Meloxicam Orion -hoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS:n ja TEN:n oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen.

Jos potilaalle on aiemmin kehittynyt SJS tai TEN Meloxicam Orion -valmisteen käytön yhteydessä, Meloxicam Orion -valmisteen käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Meloksikaamin käytön yhteydessä on raportoitu toistopunoittuman tapauksia. Meloksikaamihoitoa ei saa aloittaa uudelleen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt meloksikaamiin liittyvää toistopunoittumaa. Muiden oksikaamien käytön yhteydessä voi esiintyä ristireaktiivisuutta.

Maksan ja munuaisten toimintaa kuvaavat parametrit

Useimmat tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa seerumin transaminaasipitoisuuden väliaikaista nousua, seerumin bilirubiinin ja muiden maksan toimintaa kuvaavien parametrien nousua sekä seerumin kreatiniinin ja veren urean typpipitoisuuden nousua. Myös muita poikkeamia laboratorioarvoissa on raportoitu. Nämä poikkeamat ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Jos poikkeavuudet ovat merkittäviä tai pysyviä, meloksikaamin käyttö on lopetettava ja potilas on tutkittava asianmukaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Tulehduskipulääkkeet estävät munuaisten prostaglandiinien verisuonia laajentavaa vaikutusta ja saattavat aiheuttaa toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa vähentämällä glomerulaarista suodatusta. Tämä haittavaikutus on annosriippuvainen. Huolellinen virtsanerityksen ja munuaisten toiminnan seuranta on suositeltavaa hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen potilailla, joilla on seuraavia riskitekijöitä:

- iäkkäät potilaat
- samanaikainen ACE:n estäjien, angiotensiini II-antagonistien, sartanien 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)

Tulehduskipulääkkeet voivat harvoin aiheuttaa interstitiaalista nefriittia, munuaiskerästulehdusta, munuaisten medullaarista nekroosia tai nefrootista oireyhtymää.

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat hemodialyysihoidoa, Meloxicam Orion – annos saa olla korkeintaan 7,5 mg. Jos potilaalla on lievä tai kohtuullinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 25 ml/min) annosta ei tarvitse pienentää.

Natriumin, kaliumin ja veden kertyminen

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön voi liittyä natriumin, kaliumin ja veden kertymistä elimistöön ja diureettien natriureettisten vaikutusten häiriintymistä. Lisäksi verenpainelääkkeiden verenpainetta laskeva vaikutus voi alentua (ks. kohta 4.5). Tämän seurauksena herkillä potilailla turvotus, sydämen vajaatoiminta tai hypertensio voi pahentua. Sen vuoksi kliininen seuranta on tarpeen riskipotilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Hyperkalemia

Diabetes tai samanaikainen veren kaliumpitoisuutta lisäävä lääkitys 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

Iäkkäät tai heikot potilaat kestävät usein haittavaikutuksia huonommin. Tästä syystä nämä potilasryhmät vaativat huolellista valvontaa. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, erityisen varoen on hoidettava sellaisia iäkkäitä potilaita, joiden munuaisten, maksan tai sydämen toiminta on heikentynyt. Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja ja perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Meloksikaami, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, voivat peittää infektiosairauden oireita.

Meloksikaamin, kuten muidenkin syklo-oksigenaasin tai prostaglandiinin synteesiä estävien lääkkeiden käyttö voi heikentää hedelmällisyyttä eikä niiden käyttöä siksi suositella naisille, jotka harkitsevat raskautta. Meloksikaamin käytön lopettamista on harkittava, jos potilaalla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jos potilaan hedelmättömyyttä tutkitaan (ks. kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Hyperkalemiaan liittyvät riskit

Tietyt lääkeaineet tai lääkeaineryhmät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa: kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjät, angiotensiini II -reseptorin

salpaajat, tulehduskipulääkkeet, (pienimolekyyliset tai fraktioimattomat) hepariinit, siklosporiini, takrolimuusi ja trimetopriimi.

Hyperkalemian kehittyminen saattaa riippua muista riskitekijöistä.

Hyperkalemian riski kasvaa, jos yllämainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti meloksikaamin kanssa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Muut tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihappo

Muiden tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisyylihapon (≥ 500 mg kerta-annos tai ≥ 3 g vuorokausiannos) yhteiskäyttöä ei suositella, koska usean tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan haavaumia ja verenvuotoja synergistisen vaikutuksen kautta (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit (esim. glukokortikoidit)

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

Antikoagulantit tai hepariini

Verenvuodon vaara on lisääntynyt huomattavasti verihutaleiden toiminnan estymisen ja maha-pohjukais-suolen limakalvon vaurioitumisen vuoksi. Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, trombiinestäjien ja hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta (ks. kohta 4.4). Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien tai hepariinin, hoitoannoksina tai annettaessa iäkkäille potilaille, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Muissa tapauksissa (esim. ennaltaehkäisevinä annoksina) hepariinin käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta lisääntyneen vuotoriskin takia.

INR-arvoa on seurattava tarkoin, jos tällaisen yhdistelmän välttäminen on mahdotonta.

Trombolyttiset ja verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet

Verenvuodon vaara on lisääntynyt verihutaleiden toiminnan estymisen ja maha-pohjukais-suolen limakalvon vaurioitumisen vuoksi.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t)

Lisääntynyt ruuansulatuskanavan verenvuodon riski.

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

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden antihypertensiivisten lääkkeiden tehoa. Yhtäaikainen hoito ACE:n estäjällä tai angiotensiini II – antagonistilla ja syklo-oksigenaasi-inhibiittorilla voi joillakin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. nestevajauksesta kärsivät potilaat ja iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), heikentää munuaisten toimintaa lisää. Tämä voi aiheuttaa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan, joka on yleensä palautuva tila. Yhdistelmähoitoa tulisi tästä syystä käyttää varoen, erityisesti iäkkäiden potilaiden kohdalla. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toimintaa on tarvittaessa tarkkailtava yhtäaikaisen hoidon aloituksen yhteydessä ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. myös kohta 4.4).

Muut antihypertensiiviset lääkkeet (esim. beetasalpaajat)

Beetasalpaajien verenpainetta alentava teho voi laskea (mikä johtuu vasodilatoivien prostaglandiinien synteesin estosta).

Kalsineuriinin estäjät (esim. siklosporiini, takrolimuusi)

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa kalsineuriinin estäjien munuaistoksisuutta, mikä johtuu niiden vaikutuksista munuaisten prostaglandiineihin. Munuaisten toimintaa tulee mitata käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Munuaistoiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa erityisesti iäkkäillä potilailla.

Deferasiroksi

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (meloksikaamin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan)

Litium

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu suurentavan veren litiumpitoisuutta (litiumin munuais erityyksen vähenemisen kautta). Litiumin pitoisuus voi nousta hengenvaaralliseksi. Litiumin käyttöä ei suositella samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4). Jos tämä lääkeyhdistelmä on välttämätön, litiumin pitoisuutta plasmassa on seurattava huolellisesti meloksikaamihoidon aloituksen, muuttamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Metotreksaatti

Tulehduskipulääkkeet voivat alentaa metotreksaatin tubulaarieritystä, jolloin metotreksaatin plasmapitoisuus nousee. Jos potilas saa suuren annoksen metotreksaattia (yli 15 mg/viikko), tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin yhteisvaikutuksen riski on otettava huomioon myös pienemmillä metotreksaattiannoksilla etenkin, jos potilaat kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, veriarvoja ja munuaisten toimintaa on seurattava. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä tulehduskipulääkettä että metotreksaattia annetaan 3 vuorokauden sisällä. Tässä tapauksessa metotreksaatin plasmapitoisuus voi nousta ja lisätä toksisia vaikutuksia.

Vaikka samanaikainen meloksikaamihoito ei vaikuttanut merkittävästi metotreksaatin (15 mg/vk) farmakokinetiikkaan, on otettava huomioon, että metotreksaatin hematologinen toksisuus voi voimistua hoidosta (katso yllä) (ks. kohta 4.8).

Pemetreksedi

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 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 lääkkeiden vaikutus meloksikaamin farmakokinetiikkaan)

Kolestyramiini

Kolestyramiini nopeuttaa meloksikaamin eliminaatiota häiritsemällä enterohepaattista kiertoa niin, että meloksikaamin puhdistuma nousee 50 % ja puoliintumisaika laskee 13 ± 3 tuntiin. Tällä yhteisvaikutuksella on kliinistä merkitystä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset: meloksikaamin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmän vaikutus farmakokineetiikkaan

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet (sulfonyyliureat, nateglinidi)

Meloksikaami eliminoituu pääasiallisesti 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estäminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehittymiseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että alkuraskauden aikaisen prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö lisää keskenmenon, sydämen epämuodostuman ja gastroskiisin riskiä. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:ta noin 1,5 %:iin. Riskin arvellaan lisääntyvän annoksen ja hoidon keston myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän antamisen on osoitettu johtavan lisääntyneeseen alkion menetykseen ennen implantaatiota ja sen jälkeen ja lisääntyneeseen alkio-sikiö-kuolleisuuteen. Lisäksi eläimillä on raportoitu erilaisten epämuodostumien, kuten kardiovaskulaaristen epämuodostumien esiintymisen lisääntyneen, kun eläimille on annettu prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneettisen vaiheen aikana.

Meloksikaamin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Meloksikaamia ei täten saa käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, paitsi jos sen käyttö on välttämätöntä. Jos nainen käyttää meloksikaamia aikoessaan tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä.

Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun meloksikaamille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Meloksikaamin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Viimeisten kolmen raskauskuukauden aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön:

- kardiopulmonaarille toksisuudelle (ductus arteriosuksen ennenaikainen kurouma/sulkeutuminen ja pulmonaarinen hypertensio)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä olevat tiedot).

Raskauden loppuvaiheessa kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- mahdolliselle verenvuotoajan pidentymiselle (antiaggregaatiovaikutus, joka voi esiintyä jopa hyvin pienillä annoksilla)
- kohdun supistusten estymiselle johtaen viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tästä syystä meloksikaamin käyttö on ehdottomasti kielletty viimeisten kolmen raskauskuukauden aikana.

Imetys

Meloksikaamin käytöstä ei ole erityistä kokemusta, mutta tulehduskipulääkkeiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Sen vuoksi meloksikaamin käyttöä ei suositella 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 koneidenkäyttökykyyn

Erityisiä tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisen profiilin ja raportoitujen haittavaikutusten perusteella voidaan kuitenkin sanoa, että meloksikaamilla ei todennäköisesti ole lainkaan vaikutusta autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus on hyvin pieni. Jos näköhäiriöitä, mukaan lukien näön hämärtymistä, heitehuimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta tai muita keskushermostovaikutuksia ilmaantuu, on suositeltavaa olla ajamatta autoa ja käyttämättä koneita.

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 käytön yhteydessä on raportoitu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

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

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

Alla mainittu haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu vastaavaan raportoituun haittavaikutusten esiintyvyyteen 27 kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa lääkehoito on jatkunut vähintään 14 vuorokauden ajan. Tiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joihin osallistui 15 197 potilasta ja joita on hoidettu 7,5 mg:n tai 15 mg:n vuorokausiannoksella meloksikaamitabletteja tai -kapseleita aina yhden vuoden ajanjaksoon asti.

Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset, jotka voivat syy-yhteydeltään liittyä meloksikaamin antamiseen, on myös lueteltu.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden 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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviontiin).

b) Haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: Anemia
Harvinaiset: Epänormaali verenkuva (mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta): leukosytopenia, trombositopenia
Hyvin harvinaiset: Agranulosytoosi (ks. kohta c)

Immuunijärjestelmä

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

Psyykkiset haitat

Harvinaiset: Mielialan muutokset, painajaiset
Tuntematon: Sekavuustila, desorientaatio

Hermosto

Yleiset: Päänsärky
Melko harvinaiset: Heitehuimaus, uneliaisuus

Silmät

Harvinaiset: Näköhäiriöt, mukaan lukien näkökyvyn hämärtyminen, sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kiertohuimaus
Harvinaiset: Tinnitus

Sydän

Harvinaiset: Sydämentykytys

Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Astma niillä henkilöillä, jotka ovat yliherkkiä asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ummetus, ilmavaivat, ripuli
Melko harvinaiset: Piilevä tai makroskooppinen maha-suolikanavan verenvuoto, stomatiitti, gastriitti, röyhtäily
Harvinaiset: Koliitti, maha-pohjukaissuolihaava, esofagiitti
Hyvin harvinaiset: Maha-suolikanavan perforaatio
Tuntematon: Pankreatiitti

Maha-suolikanavan verenvuoto, haavaumat tai perforaatio voi joskus olla vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Angioödeema, kutina, ihottuma
Harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, urtikaria
Hyvin harvinaiset: Rakkulaihottuma, erythema multiforme
Tuntematon: Valoherkkyysoireet, toistopunoittuma (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset: Natriumin ja veden kerääntyminen, hyperkalemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), epänormaalit munuaistoiminnan arvot (kohonnut seerumin kreatiniini- ja/tai ureapitoisuus)
Hyvin harvinaiset: Äkillinen munuaisten vajaatoiminta potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Naisten hedelmättömyys, ovulaation viivästyminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Ödeema, mukaan lukien alaraajojen ödeema

c) Tietoja yksittäisistä vakavista ja / tai usein esiintyvistä haittavaikutuksista

Hyvin harvoja agranulosytoositapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu meloksikaamilla ja muilla mahdollisesti myelotoksisilla lääkkeillä (ks. kohta 4.5).

d) Haittavaikutukset, joita ei ole havaittu vielä valmistukseen liittyen, mutta joiden yleisesti tiedetään liittyvän muihin tämän luokan yhdisteisiin

Elimellinen munuaisvaurio, joka todennäköisesti johtaa äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan: Lisäksi on raportoitu hyvin harvinaisia tapauksia seuraavista: interstitiaalinfriitti, akuutti 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-haittasapainon 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

Tulehduskipulääkkeiden akuutista yliannoksesta johtuvia oireita ovat yleensä letargia, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu ja ylävatsakipu. Nämä oireet paranevat yleensä elintoimintoja tukevalla hoidolla. Maha-suolikanavan verenvuoto on mahdollista. Vakava myrkytystila voi aiheuttaa hypertensiota, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, maksan vajaatoimintaa, hengityslamaa, kooman, kouristuksia, sydän- ja verenkiertojärjestelmän kollapsin ja sydänpysähdyksen.

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla, joten ne ovat mahdollisia myös yliannostuksen jälkeen.

Tulehduskipulääkkeiden yliannostapauksissa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja peruselintoimintoja on tuettava.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 4 g:n annos kolestyramiinia annettuna suun kautta kolme kertaa vuorokaudessa nopeuttaa meloksikaamin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet; oksikaamit. ATC-koodi: MO1AC06

Meloksikaami on steroideihin kuulumaton oksikaamiryhmän tulehdusta estävä, kipua lievittävä ja kuumetta vähentävä tulehduskipulääke.

Meloksikaamin tulehdusta vähentävä vaikutus on osoitettu klassisissa inflammatio-malleissa. Sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, kuten ei muidenkaan tulehduskipulääkkeiden. Kaikilla ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (myös meloksikaamilla) on kuitenkin ainakin yksi yhteinen vaikutustapa: ne estävät prostaglandiinien, tunnettujen tulehduksen välittäjäaineiden, biosynteesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Meloksikaami imeytyy hyvin maha-suolikanavasta, mikä selittää suuren absoluuttisen biologisen hyötyosuuden, noin 90 %, oraalisen annoksen jälkeen (kapseli). Tablettien, oraalisen suspension ja kapseleiden on osoitettu olevan bioekvivalenteja.

Meloksikaamin kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuuden mediaani plasmassa saavutetaan suspensiolla 2 tunnissa ja kiinteillä valmisteilla (kapselit ja tabletit) 5-6 tunnissa.

Jatkuvassa käytössä vakaa tila saavutetaan 3- 5 vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa annosteltuna plasman lääkeainepitoisuus vaihtelee suhteellisen vähän, eli 7,5 mg:n annoksella 0,4-1,0 mikrog/ml ja 15 mg:n annoksella 0,8- 2,0 mikrog/ml (C_{min} ja C_{max} vakaassa tilassa). Meloksikaamin vakaan tilan keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5-6 tunnissa tabletilla, kapselilla ja oraalisella suspensiolla. Jatkuvan, yli vuoden kestävä hoidon jälkeen lääkeainepitoisuus on samansuuruinen kuin se oli hoitoa aloitettaessa vakaan tilan saavuttamisen jälkeen. Samanaikainen ruuan nauttaminen tai epäorgaanisten antasidien käyttö ei vaikuta meloksikaamin absorptioon.

Jakautuminen

Meloksikaami sitoutuu erittäin voimakkaasti plasman proteiineihin, erityisesti albumiiniin (99 %). Meloksikaami kulkeutuu nivelnesteeseen, jossa sen konsentraatio on noin puolet plasmakonsentraatiosta.

Jakaantumistilavuus on pieni, 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 jakaantumistilavuus on noin 16 litraa variaatiokertoimen vaihdella 11-32 %:n välillä.

Biotransformaatio

Meloksikaami läpikäy laajan biotransformaation maksassa. Virtsasta on tunnistettu neljä meloksikaamin metaboliittia, jotka ovat farmakodynaamisesti inaktiivisia. Päämetaboliitti, 5'-karboksimekoksikaami (60 % annoksesta), muodostuu, kun välimetaboliitti 5'-hydroksimekoksikaami hapettuu. Myös tätä välimetaboliittia erittyy, mutta vähemmän (9 % annoksesta). In vitro -tutkimusten mukaan CYP 2C9:llä on tärkeä rooli tässä metabolisessa reitissä, kun taas CYP 3A4-isoentsyymien osuus on vähäisempi. Potilaan peroksidaasiaktiivisuus vaikuttaa

todennäköisesti kahden muun metaboliitin muodostumiseen. Niiden osuudet ovat 16 % ja 4 % annetusta annoksesta.

Eliminaatio

Meloksikaami erittyy pääasiassa metaboliitteina. Metaboliitteja esiintyy yhtä paljon virtsassa ja ulosteessa. Muuttumatonta lääkeainetta erittyy ulosteen mukana alle 5 % vuorokausiannoksesta ja vain hyvin vähäisiä määriä erittyy virtsan mukana.

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 lineaarista annosvälillä 7,5 mg-15 mg suun kautta tapahtuvan tai lihaksensisäisen annon jälkeen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan/munuaisten vajaatoiminta:

Maksan vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi meloksikaamin farmakokinetiikkaan. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkeaineen kokonaispuhdistuma on merkittävästi suurempi. Terminaalista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkeaineen proteiineihin sitoutuminen on vähäisempää. Terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminnassa suurempi jakaantumistilavuus voi nostaa meloksikaamipitoisuutta, joten annos ei saa ylittää 7,5 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat:

Miespuolisilla iäkkäillä potilailla keskimääräiset farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia kuin nuoremmilla miespotilailla. Naispuolisilla iäkkäillä potilailla oli korkeammat AUC-arvot ja pidemmät eliminaation puoliintumisajat kuin nuoremmilla mies- ja naispotilailla. Vakaan tilan keskimääräinen plasmapuhdistuma iäkkäillä potilailla oli hieman pienempi kuin nuorilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Meloksikaamin toksikologinen profiili on prekliinisten tutkimusten perusteella samanlainen kuin muidenkin tulehduskipulääkkeiden: suurten annosten pitkäaikainen anto kahdelle eläinlajille aiheutti maha-suolikanavan haavaumia ja eroosioita sekä munuaisten papillaarinekroosia.

Rotilla meloksikaamilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu, että ovulaatiot vähenevät, implantaatio heikkenee ja sikiötoksisuus lisääntyy (resorptio lisääntyy). Tutkimuksessa käytettiin emolle toksista annosta, eli 1 mg/kg tai enemmän. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ei esiintynyt teratogeenisuutta annosten ollessa rotilla suurimmillaan 4 mg/kg ja kaneilla 80 mg/kg.

Kyseiset annokset ylittivät suositusten mukaisen annoksen (7,5- 15 mg) 10- tai 5-kertaisesti, kun se laskettiin mg/kg (75 kg:n henkilö). Sikiötoksisia vaikutuksia on kuvattu raskauden loppuvaiheessa kuten muillakin prostaglandiinisynteesin estäjillä. *In vivo* ja *in vitro* tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä mutageenisuudesta. Rotilla ja hiirellä ei ole todettu karsinogeenisia vaikutuksia tavallisesti käytettyjä hoitoannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Natriumsitraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC/lujitettu alumiini -läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 tai 1 000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

21199

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3 maaliskuu 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 toukokuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meloxicam Orion 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 15 mg meloxicam.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 81,70 mg (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ljusgul rund tablett med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Meloxicam Orion är avsett för behandling av vuxna och ungdomar över 16 år.
- Symtomatisk korttidsbehandling av exacerbationer av artros.
- Symtomatisk långtidsbehandling av reumatoid artrit eller ankyloserande spondylit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4). Symtomlindring hos patienten samt behandlingssvar ska utvärderas regelbundet, särskilt hos patienter med artros.

- Exacerbationer av artros: 7,5 mg/dygn (en halv 15 mg tablett).
Vid behov, om ingen förbättring sker, kan dosen ökas till 15 mg/dygn (en 15 mg tablett).
- Reumatoid artrit, ankyloserande spondylit: 15 mg/dygn (en 15 mg tablett) (se även nedan under Speciella patientgrupper).
Beroende på behandlingssvaret kan dosen minskas till 7,5 mg/dygn (en halv 15 mg tablett).

DOSEN SKA INTE ÖVERSKRIDA 15 mg/dygn.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter (se avsnitt 5.2)

Den rekommenderade dygnsdosen vid långtidsbehandling av äldre patienter med reumatoid artrit och ankyloserande spondylit är 7,5 mg (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. tidigare gastrointestinal sjukdom eller kardiovaskulära riskfaktorer, ska behandlingen inledas med 7,5 mg per dygn.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2)

Hos dialyspatienter med allvarligt nedsatt njurfunktion får dosen inte överskrida 7,5 mg per dygn.

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance över 25 ml/min) behöver dosen inte justeras (för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion som inte behandlas med dialys, se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion behöver dosen inte justeras (för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Meloxicam Orion 15 mg tabletter får inte ges till barn eller ungdomar under 16 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För oral användning.

Hela dygnsdosen ska tas vid ett tillfälle. Tabletterna ska sväljas med vatten eller annan vätska i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat vid följande fall:

- tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6)
- barn och ungdomar under 16 år
- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot läkemedel med liknande verkan, t.ex. NSAID-preparat, acetylsalicylsyra, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Meloxicam ska inte ges till patienter som har visat tecken på astma, näspolyper, angioneurotiskt ödem eller urtikaria efter administrering av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
- anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare behandling med NSAID
- aktivt eller anamnes på återkommande mag- eller duodenalsår/blödning (åtminstone två bekräftade enskilda episoder)
- svårt nedsatt leverfunktion
- svårt nedsatt njurfunktion utan dialysbehandling
- blödningar från magtarmkanalen, anamnes på cerebrovaskulär blödning eller annan blödningsrubbnings
- svårt nedsatt hjärtfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och gastrointestinala och kardiovaskulära effekter nedan).

Den rekommenderade maximala dagliga dosen ska inte överskridas vid otillräcklig terapeutisk effekt, inte heller ska ytterligare NSAID-preparat läggas till behandlingen eftersom detta kan leda till toxiska effekter, medan den terapeutiska nyttan inte har visats. Meloxicam ska inte användas samtidigt med andra NSAID inklusive COX-2-selektiva hämmare eller coxiber.

Meloxicam är inte lämpligt för patienter som behöver akut smärtlindring.

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

Patienter som tidigare haft esofagit, gastrit och/eller mag- eller duodenalsår måste utredas i syfte att garantera fullt tillfrisknande innan behandlingen med meloxicam påbörjas. Man bör vara uppmärksam på eventuell debut av återfall hos dessa patienter under behandling med meloxicam.

Gastrointestinala effekter

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan vara fatala, har rapporterats för alla NSAID-preparat. Dessa tillstånd kan uppkomma när som helst under behandlingen med eller utan varningssymtom eller tidigare förekomst av svåra gastrointestinala besvär.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation ökar med högre NSAID doser, hos patienter med anamnes på ulceration, blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), samt hos äldre. För dessa patienter ska behandlingen inledas med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter och även för patienter som tar låg dos av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinal blödning) särskilt under inledningen av behandlingen.

Användning av meloxicam rekommenderas inte hos patienter med samtidig medicinering som kan öka risken för ulceration eller blödning såsom orala kortikosteroider, heparin i terapeutiska doser eller givet i geriatrik, antikoagulantia som warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller acetylsalicylsyra givet i doser ≥ 500 mg som engångsdos eller ≥ 3 g som total daglig dos (se avsnitt 4.5).

I de fall där gastrointestinal blödning eller ulceration uppkommer hos patienter som behandlas med meloxicam, ska behandlingen avbrytas.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (t.ex. ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära och cerebrala effekter

Lämplig monitorering och rådgivning krävs för patienter med anamnes på hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt eftersom vätskeansamling och ödem har rapporterats i samband med NSAID behandling.

Klinisk monitorering av blodtryck hos riskpatienter rekommenderas i början och speciellt under inledande behandling med meloxicam.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data antyder att användning av NSAID inklusive meloxicam (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Data är otillräckliga för att kunna utesluta en sådan risk för meloxicam.

Patienter med obehandlad/okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med meloxicam efter noggrant övervägande. Likartat övervägande ska göras innan långtidsbehandling startas hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (vissa med dödlig utgång), inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen. Insättandet av reaktionen förekommer i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Meloxicam ska avbrytas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Livshotande hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats vid användning av Meloxicam Orion. Patienter ska informeras om symtom på hudreaktioner och övervakas noga med avseende på dessa hudreaktioner. Risken att drabbas av SJS eller TEN är störst under den första behandlingsmånaden.

Om symtom på SJS eller TEN (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Meloxicam Orion avbrytas. Tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkt läkemedel ger bäst resultat vid hanteringen av symtom på SJS och TEN. Tidig utsättning är associerad med bättre prognos.

Om patienten har utvecklat SJS eller TEN under behandling med Meloxicam Orion, ska Meloxicam Orion aldrig återinsättas.

Fall av fixt läkemedelsutslag har rapporterats vid behandling med meloxicam. Meloxicam ska inte återinsättas hos patienter som tidigare haft meloxicamrelaterat fixt läkemedelsutslag. Potentiell korsreaktivitet kan förekomma med andra oxikamer.

Lever- och njurfunktionsparametrar

De flesta NSAID-preparat kan orsaka en tillfällig ökning av transaminaser och bilirubin i serum och andra leverfunktionsparametrar, samt ökade koncentrationer av serumkreatinin och blodureakväve. Även störningar i andra laboratorievärden har rapporterats. Dessa förändringar är oftast milda och övergående. Skulle en sådan förändring visa sig signifikant eller ihållande, ska behandlingen med meloxicam avbrytas och lämplig utredning utföras.

Nedsatt njurfunktion

NSAID hämmar den kärnlvidgande effekten av renala prostaglandiner, vilket kan leda till funktionell njursvikt på grund av reducerad glomerulär filtration. Denna biverkning är dosrelaterad. I början av behandlingen eller efter dosökning rekommenderas noggrann monitorering av diures och njurfunktion hos patienter med följande riskfaktorer:

- äldre
- samtidig behandling med ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, sartaner eller diuretika (se avsnitt 4.5)
- hypovolemi (oberoende av anledning)
- hjärtsvikt
- njursvikt
- nefrotiskt syndrom
- lupus nefropati
- svår leverdysfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh värde \geq 10)

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

Dosen av Meloxicam Orion hos patienter med terminal njursvikt under hemodialys ska inte överstiga 7,5 mg. Dosreduktion är inte nödvändigt hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (dvs hos patienter med kreatininclearance > 25 ml/min).

Retention av natrium, kalium och vätska

NSAID-preparat kan leda till retention av natrium, kalium och vatten samt interferera med den natriuretiska effekten av diuretika. Minskad blodtryckssänkande effekt av antihypertensiva läkemedel

kan dessutom förekomma (se avsnitt 4.5). Detta kan förvärra ödem, hjärtsvikt eller hypertension hos känsliga patienter. Klinisk monitorering av riskpatienter är därför nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan utlösas vid diabetes eller samtidig behandling som leder till ökad kaliumnivå (se avsnitt 4.5). I dessa fall ska kaliumnivåerna kontrolleras regelbundet.

Samtidig användning med pemetrexed

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion som använder pemetrexed, ska behandling med meloxicam avbrytas från minst 5 dagar före till minst 2 dagar efter administrering av pemetrexed (se avsnitt 4.5).

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Biverkningar tolereras ofta sämre hos äldre och hos patienter med nedsatt allmäntillstånd och kräver därför noggrann uppföljning. Liksom med andra NSAID-preparat krävs särskild varsamhet hos äldre som har nedsatt njur-, lever- och hjärtfunktion. Äldre patienter är känsligare för biverkningar av NSAID-preparat. I synnerhet gäller detta gastrointestinala blödningar och perforation som kan vara livshotande (se avsnitt 4.2).

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

Användning av meloxicam eller andra läkemedel som hämmar syntesen av cyklooxygenas/prostaglandin kan minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning ska man överväga att avbryta behandlingen med meloxicam (se avsnitt 4.6).

Detta läkemedel 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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Risker relaterade till hyperkalemi

Vissa läkemedel eller läkemedelsgrupper kan bidra till hyperkalemi: kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, hepariner (låg molekylära eller ofraktionerade), ciklosporin, takrolimus och trimetoprim.

Insättandet av hyperkalemi kan påverkas av andra utlösande faktorer.

Risken för hyperkalemi ökar då de ovan nämnda läkemedlen används samtidigt med meloxicam.

Farmakodynamiska interaktioner

Andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och acetylsalicylsyra

Samtidig användning av icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller acetylsalicylsyra (≥ 500 mg som engångsdos eller ≥ 3 g som total daglig dos) rekommenderas inte, eftersom administrering av flera NSAID tillsammans kan öka risken för gastrointestinala sår och blödning, via en synergistisk effekt (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider (t.ex. glukokortikoider)

Samtidig behandling med kortikosteroider kräver försiktighet på grund av en ökad risk för blödning eller gastrointestinal ulceration.

Antikoagulantia eller heparin

Avsevärt ökad risk för blödning genom hämning av trombocytfunktionen och skador på gastroduodenalslemhinnan. NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom warfarin, trombinhämmare eller faktor Xa-hämmare (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av NSAID och antikoagulantia eller heparin i geriatrik eller vid terapeutiska doser rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

I resterande fall (t.ex. förebyggande doser) av heparinanvändning är försiktighet nödvändig på grund av en ökad blödningsrisk.

Noggrann övervakning av INR krävs om en sådan kombination inte kan undvikas.

Trombolytika och trombocythämmande läkemedel

Ökad risk för blödning genom hämning av trombocytfunktionen och skador på gastroduodenalslemhinnan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Ökad risk för gastrointestinal blödning.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin-II-receptorantagonister

NSAID kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig tillförelse av ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive möjlig akut njursvikt, vilken vanligen är reversibel. Kombinationen ska därför användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska hydreras tillräckligt och monitorering av njurfunktionen bör övervägas när kombinationsbehandling påbörjas och regelbundet under behandlingstiden (se även avsnitt 4.4).

Andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. betablockerare)

Den antihypertensiva 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 behandling med NSAID-preparat via renala prostaglandinmedierade effekter. Vid samtidig behandling ska njurfunktionen följas. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas särskilt hos äldre.

Deferasirox

Samtidig användning av meloxicam och deferasirox kan öka risken för gastrointestinala biverkningar. Försiktighet ska iakttas 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), vilket kan leda till toxiska värden. Samtidigt intag av litium och NSAID rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig, ska plasmakoncentrationen av litium monitoreras noga under inledning, justering och utsättning av behandlingen med meloxicam.

Metotrexat

NSAID kan reducera den tubulära sekretionen av metotrexat och därigenom öka plasmakoncentrationen av metotrexat. Vid högdosbehandling med metotrexat (mer än 15 mg/vecka) är samtidig behandling med NSAID-preparat ej rekommenderad (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 blodbild och njurfunktion följas. Försiktighet ska iakttas om både NSAID och metotrexat ges inom 3 dagar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet.

Även om farmakokinetiken för metotrexat (15 mg/vecka) inte påverkas väsentligt av samtidig meloxicambehandling, ska man ta hänsyn till att metotrexats hematologiska toxicitet kan förstärkas genom behandling med meloxicam (se ovan) (se avsnitt 4.8).

Pemetrexed

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 45–79 ml/min), som använder pemetrexed, ska behandling med meloxicam avbrytas från 5 dagar före till 2 dagar efter administrering av pemetrexed. Om samtidig användning av meloxicam och pemetrexed bedöms vara nödvändig, ska patienterna noga övervakas med avseende på toxicitet, särskilt myelosuppression och gastrointestina biverkningar. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 45 ml/min), samtidig användning av meloxicam och pemetrexed rekommenderas inte.

Hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min), kan meloxicam med doser på 15 mg minska elimineringen av pemetrexed och till följd av detta, öka frekvensen av biverkningar hos pemetrexed. Försiktighet ska därför iakttas när 15 mg meloxicam administreras samtidigt med pemetrexed för patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 80 ml/min).

Farmakokinetiska interaktioner (effekt av andra läkemedel på meloxicams farmakokinetik)

Kolestyramin

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

Farmakokinetiska interaktioner (effekt av kombination av meloxicam och andra läkemedel på farmakokinetik)

Perorala antidiabetika (sulfonylurea, nateglinid)

Meloxicam elimineras nästan fullständigt i levern, varav cirka två tredjedelar är medierade av cytokrom (CYP) P450-enzymerna (CYP 2C9 primär utsöndringsväg och CYP 3A4 sekundär utsöndringsväg) och en tredjedel via andra utsöndringsvägar, såsom oxidering av peroxidas. Möjligheten till en farmakokinetisk interaktion bör beaktas när meloxicam administreras tillsammans med andra läkemedel som hämmar eller som metaboliseras via CYP 2C9 och/eller CYP 3A4. Interaktioner via CYP 2C9 kan förväntas i kombination med läkemedel såsom perorala antidiabetika (sulfonylurea, nateglinid), vilket kan leda till ökade plasmanivåer av dessa läkemedel och meloxicam. Patienter som använder meloxicam i kombination med sulfonylurea eller nateglinid bör övervakas noggrant för hypoglykemi.

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner noterades vid samtidig administrering av antacida, cimetidin och digoxin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller den embryo-fetala utvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar samt gastroschisis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till ca 1,5 %. Risken

antas öka med dosen och behandlingstiden. Hos djur har effekten av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökade pre- och postimplantationsförluster och embryo-fetal död. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av meloxicam orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Under första och andra trimestern av graviditeten ska meloxicam därför endast användas 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 med så låg dos och under så kort tid som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för meloxicam under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Meloxicam ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med prematur konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion (se ovan).

modern i slutet av graviditeten och det nyfödda barnet för:

- förlängd blödningstid beroende på en antiaggregationseffekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket leder till försenad eller mer utdragen förlossning.

Meloxicam är därför kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Även om det inte finns några specifika data för meloxicam, är det känt att NSAID-preparat passerar över till bröstmjolk. Användning av meloxicam rekommenderas därför inte under amning.

Fertilitet

Användning av meloxicam eller andra läkemedel som hämmar syntesen av cyklooxygenas/prostaglandin kan minska kvinnlig fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör man överväga att avbryta behandlingen med meloxicam.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga specifika studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Baserat på farmakodynamisk profil och rapporterade biverkningar antas meloxicam emellertid ha inga eller försumbara effekter på dessa färdigheter. Om synrubbingar inklusive dimsyn, yrsel, dåsighet, vertigo eller annan påverkan på centrala nervsystemet förekommer, bör patienten avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmän beskrivning

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

De biverkningar som ses oftast är gastrointestinala. Ulceration, perforation eller gastrointestinal blödning kan förekomma. Dessa kan ibland vara fatala, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, uppkördhet, förstoppning, dyspepsi, magsmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbationer av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Gastrit har observerats mer sällan.

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

Frekvenserna av biverkningarna nedan baseras på motsvarande förekomster av rapporterade biverkningar i 27 kliniska prövningar med en behandlingstid på minst 14 dagar. Informationen baseras på kliniska studier med 15 197 patienter som har behandlats med dagliga doser på 7,5 eller 15 mg meloxicamtabletter eller -kapslar under en period på upp till ett år.

Biverkningar efter marknadsintroduktion som kan ha ett orsakssamband med administrering av meloxicam ingår.

Frekvensen av biverkningarna definieras enligt följande:

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) Biverkningarna

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Onormal blodbild (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar): leukocytopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	Agranulocytos (se avsnitt c)

Immunsystemsjukdomar

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

Psykiatriska sjukdomar

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

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, somnolens

Ögon

Sällsynta:	Synstörningar inklusive dimsyn, konjunktivit
------------	--

Sjukdomar i öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Vertigo
Sällsynta:	Tinnitus

Hjärtsjukdomar

Sällsynta: Hjärtklappning

Hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Vaskulära sjukdomar

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

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Sällsynta: Astma hos individer som är överkänsliga mot acetylsalicylsyra eller andra NSAID

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Störningar i magtarmkanalen, såsom dyspepsi, illamående, kräkningar, buksmärta, förstoppning, gasbesvär, 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 livshotande, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

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

Mycket sällsynta: Hepatit

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Angioödem, klåda, hudutslag
Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, urtikaria
Mycket sällsynta: Bullösa utslag, erythema multiforme
Ingen känd frekvens: Fotosensitivitetsreaktioner, fixt läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4)

Njur- och urinvägssjukdomar

Mindre vanliga: Natrium- och vätskeretention, hyperkalemi (se avsnitt 4.4 och 4.5), avvikande njurfunktionsvärden (förhöjt serumkreatinin och / eller serumurea)

Mycket sällsynta: Akut njursvikt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4)

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Ingen känd frekvens: Infertilitet hos kvinnor, fördröjning av ovulation

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Mindre vanliga: Ödem, inklusive ödem i de nedre extremiteterna

c) Information beträffande allvarliga och/eller ofta förekommande biverkningar

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

d) Biverkningar som ännu inte har observerats i samband med denna produkt, men som förekommer vid användning av andra substanser ur samma grupp

Organisk njurskada som troligen leder till akut njursvikt:

Därtill har sällsynta fall av interstitiell nefrit, akut tubulär nekros, nefrotiskt syndrom och papilläer nekros rapporterats (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 efter akut överdosering med NSAID-preparat är vanligen begränsade till slöhet, dåsighet, illamående, kräkningar och smärta i övre delen av buken, som normalt är reversibla med understödande behandling. Blödning från magtarmkanalen kan förekomma. Svår förgiftning kan orsaka hypertension, akut njursvikt, nedsatt leverfunktion, andningsdepression, koma, konvulsioner, kardiovaskulär kollaps och hjärtstillestånd.

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats efter terapeutiska doser av NSAID-preparat och kan förekomma efter en överdos.

Patienten ska behandlas symtomatiskt och understödande efter överdosering med NSAID.

I kliniska studier har snabbare eliminering av meloxicam visats efter oral tillförsel av 4 g kolestyramin givet tre gånger per dag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska läkemedel; oxikamer. ATC-kod: M01AC06

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

Den antiinflammatoriska aktiviteten av meloxicam har visats i klassiska inflammationsmodeller.

Liksom med andra NSAID är den exakta verkningsmekanismen okänd. Det finns dock åtminstone en gemensam verkningsmekanism för alla NSAID (inklusive meloxicam): hämning av biosyntesen av prostaglandiner som är kända mediatorer för inflammation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Meloxicam absorberas väl från magtarmkanalen, vilket visas genom en hög absolut biotillgänglighet på cirka 90 % efter oral tillförsel (kapsel). Tabletter, oral suspension och kapslar har visats vara bioekvivalenta.

Efter engångstillförsel av meloxicam uppnås medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen inom 2 timmar för oral suspension och inom 5–6 timmar för fasta beredningsformer (tabletter och kapslar).

Vid upprepad dosering uppnås steady state inom 3–5 dagar. Dosering en gång dagligen leder till plasmakoncentrationer med relativt liten skillnad mellan max- och min-koncentration, d.v.s. 0,4–1,0 mikrog/ml vid doseringen 7,5 mg och 0,8–2,0 mikrog/ml vid doseringen 15 mg (C_{\min} respektive C_{\max} vid steady state). Genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer av meloxicam vid steady state

uppnås inom 5–6 timmar efter intag av tabletter, kapslar och oral suspension. Kontinuerlig behandling under perioder längre än ett år ger likartade koncentrationer av meloxicam som när steady state första gången uppnåddes. Absorptionen av meloxicam ändras inte vid samtidigt födointag eller användning av oorganiska antacida.

Distribution

Meloxicam är mycket starkt bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin (99 %). Meloxicam går över i synovialvätskan, koncentrationen där är ungefär hälften av plasmakoncentrationen.

Distributionsvolymen är låg, i genomsnitt ca 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 ca 16 liter med variationskoefficienter varierande från 11 till 32 %.

Metabolism

Meloxicam genomgår en omfattande hepatisk biotransformation. Fyra olika metaboliter av meloxicam har identifierats i urin, alla är farmakologiskt inaktiva. Huvudmetaboliten, 5'-karboximeloxicam (60 % av dosen) bildas genom oxidation av en intermediär metabolit, 5'-hydroximetylmeloxicam, som också utsöndras i mindre grad (9 % av dosen). *In vitro*-studier tyder på att CYP 2C9 spelar en viktig roll för denna metaboliska väg, med smärre bidrag av CYP 3A4 isoenzym. Patientens peroxidaktivitet är troligen förklaringen till ytterligare två metaboliter, som svarar för 16 % respektive 4 % av tillförd dos.

Eliminering

Meloxicam utsöndras framförallt som metaboliter och förekommer i lika delar i urin och faeces. Mindre än 5 % av dygnsdosen utsöndras oförändrad i faeces och endast mycket små mängder utsöndras i urin.

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering varierar mellan 13 och 25 timmar efter oral, intramuskulär och intravenös administrering. Total plasmaclearance uppgår till ca 7–12 ml/min efter en engångsdos administrerad oralt, intravenöst eller rektalt.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion:

Varken nedsatt leverfunktion eller lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har någon betydande effekt på meloxicams farmakokinetik. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade ett signifikant högre totalt läkemedelsclearance. En minskad proteinbindning har observerats hos patienter med terminal njursvikt. Vid terminal njursvikt kan den ökade distributionsvolymen resultera i förhöjda koncentrationer av meloxicam, och därför ska den dagliga dosen inte överstiga 7,5 mg (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter:

Äldre manliga patienter uppvisade liknande genomsnittliga farmakokinetiska parametrar jämfört med yngre män. Äldre kvinnliga patienter visade högre AUC-värden och längre halveringstid jämfört med yngre patienter av båda könen. Genomsnittligt plasmaclearance vid steady state var något lägre hos äldre än hos yngre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxikologiska profilen för meloxicam har i prekliniska studier visats vara identisk med övriga NSAID-preparat: gastrointestinala sår och erosioner, renal papillär nekros vid höga doser vid kronisk tillförsel till två djurslag.

Reproduktionsstudier med meloxicam på råtta har visat reducerad ägglossning samt hämning av implantation och embryotoxiska effekter (ökat antal resorptioner) vid dosnivåer som är toxiska för moderdjuren, 1 mg/kg och högre. Reproduktionstoxikologiska studier på råtta och kanin visade inga teratogena effekter vid doser upp till 4 mg/kg hos råtta och 80 mg/kg hos kanin.

De dosnivåer som användes överskred den kliniska dosen (7,5–15 mg) med en faktor på 5–10 baserat på dosen i mg/kg (person som väger 75 kg). Fostertoxiska effekter i slutet av dräktigheten har beskrivits, liksom för andra hämmare av prostaglandinsyntesen. Inga tecken tyder på mutagena effekter, varken *in vitro* eller *in vivo*. Inga karcinogena effekter har visats hos mus eller råtta vid doser som är mycket högre än de som används kliniskt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Natriumcitrat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/stärkt aluminiumblistor. Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 eller 1 000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21199

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 mars 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 11 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.12.2023