

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MOVALIS 7,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 7,5 mg

4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazīna-3-karboksamīda-1,1-dioksīds
(=meloksikāma) (*Meloxicamum*).

Palīgvielas:

Katra tablete satur 23,5 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Gaiši dzeltenas apaļas tabletes (ir dalījuma līnija) ar uzņēmuma logo vienā pusē un iegravētu kodu 59D/59D otrā pusē.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes sadalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MOVALIS ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis, kas indicēts:

- īslaicīgai sāpīga osteoartrīta (artrozes, deģeneratīvu locītavu slimību) simptomātiskai terapijai
- ilgstošai reimatoīdā artrīta simptomātiskai terapijai
- ilgstošai ankilozējošā spondilīta simptomātiskai terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Maksimālā ieteicamā MOVALIS dienas deva ir 15 mg.

Osteoartrīts :

7,5 mg dienā. Nepieciešamības gadījumā devu var palielināt līdz 15 mg dienā.

Reimatoīdais artrīts:

15 mg dienā. Atkarībā no terapeitiskās efektivitātes devu var samazināt līdz 7,5 mg dienā.

Ankilozējošais spondilīts:

15 mg dienā. Atkarībā no terapeitiskās efektivitātes devu var samazināt līdz 7,5 mg dienā.

Pacienti ar paaugstinātu nevēlamu blakusparādību risku:

ārstēšanu vēlams sākt ar 7,5 mg dienā.

Nieru funkcijas traucējumi

Pacienti, kam tiek veikta hemodialīze smagas nieru mazspējas dēļ deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg dienā. Pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu (piemēram, pacienti ar kreatinīna klīrensu virs 25 ml/min) nieru mazspēju devas samazināšana nav nepieciešama. (Pacientiem ar smagu nieru mazspēju, ja netiek veikta dialīze skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem devas samazināšana nav nepieciešama. (Pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem skatīt apakšpunktu 4.3).

Bērni un pusaudži

Maksimāli ieteicamā deva pusaudžiem ir 0,25 mg/kg ķermeņa masas.

Zāles ir lietojamas tikai pusaudžiem no 16 gadu vecuma un pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.3 kontraindikācijas).

Kombinēta lietošana

Kopējā MOVALIS dienas deva kapsulām, tabletēm, svecītēm, suspensijai iekšķīgai lietošanai un injekcijām nedrīkst pārsniegt 15 mg.

Gados vecāki pacienti

Reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta ilgstošai terapijai rekomendējamā dienas deva ir 7,5 mg.

Tabletes jālieto ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni vai citu šķidrumu.

4.3. Kontraindikācijas

Šīs zāles ir kontrindicētas sekojošos gadījumos:

- grūtniecības un zīdīšanas laiks;
- bērni līdz 16 gadu vecumam;
- iepriekš zināma paaugstināta jutība pret meloksikāmu vai pret jebkuru citu zāļu sastāvdaļu. Iespējama krustota paaugstināta jutība pret acetilsalicilskābi un citiem NPL. Meloksikāmu nedrīkst nozīmēt pacientiem, kam pēc acetilsalicilskābes vai citu NPL lietošanas parādījušies astmas simptomi, deguna polipi, angioneirotiskā tūska vai nātrene;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai perforācija anamnēzē, kas saistīta ar NPL lietošanu;
- aktīva peptiska čūla/hemorāģija vai minētie traucējumi anamnēzē (divas vai vairākas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes);
- smaga aknu mazspēja;
- smaga nieru mazspēja, ja netiek veikta hemodialīze;
- kuņģa-zarnu trakta asiņošana, nesena cerebrovaskulāra asiņošana vai citi ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- smaga sirds mazspēja

MOVALIS ir kontrindicēts koronāro artēriju šuntēšanas (CABG) peri-operatīvo sāpju ārstēšanai.

Šīs zāles ir kontrindicētas retu pārmantotu stāvokļu gadījumos, kas var būt nesavienojami ar kādas preparāta palīgvielas lietošanu (skatīt apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu nevēlamo blakusedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt apakšpunktu 4.2 un kuņģa-zarnu trakta un sirds-asinsvadu sistēmas traucējumu risks).

Jāizvairās no MOVALIS vienlaicīgas lietošanas ar citu NPL, arī ciklooksigenāzes-2 selektīvo inhibitoru.

Gados vecāki pacienti

Vecāka gadagājuma pacientiem NPL lietošana biežāk izraisa nevēlamas blakusparādības, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošanu un perforāciju, kas var radīt letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošana, čūla un perforācija

Ziņojumi par KZT asiņošanu, čūlu vai perforāciju (arī ar letālu iznākumu) ir saņemti saistībā ar visiem NPL. Ziņojumi liecina, ka minētās nevēlamās blakusparādības var rasties neatkarīgi no NPL lietošanas ilguma. Par nevēlamu blakusparādību rašanos var vēstīt brīdinājuma simptomi, bet tādi var arī nebūt, kā arī nevēlamās blakusparādības var rasties pacientiem, kam anamnēzē KZT traucējumi nav bijuši.

KZT asiņošanas, čūlas vai perforācijas risks ir lielāks, lietojot lielāku NPL devu. Lielāks minēto nevēlamo blakusparādību risks ir arī tiem pacientiem, kam anamnēzē bijusi čūla, īpaši ar komplikācijām: asiņošanu vai perforāciju (skatīt apakšpunktu 4.3), kā arī gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem terapija jāsāk ar iespējami mazāku NPL devu. Šajos, kā arī gadījumos, kad tiek lietota acetilsalicilskābe (aspirīns) mazās devās vai citas zāles ar palielinātu KZT nevēlamu blakusparādību risku, rūpīgi jāapsver nepieciešamība NPL kombinēt ar gastroprotektoriem, piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem (skatīt turpmāk arī apakšpunktu 4.5).

Pacientiem (īpaši vecāka gadagājuma), kam anamnēzē diagnosticēti KZT traucējumi, jāiesaka ziņot par ikvienu neparastu abdominālu simptomu (īpaši KZT asiņošanu). Būtiski minētiem simptomiem pievērst pastiprinātu uzmanību ārstēšanas sākumā.

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas vienlaikus saņem līdzekļus, kuri var palielināt čūlas vai asiņošanas risku: piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai antitrombotiskos līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ja pacientam, kas lieto MOVALIS, tiek diagnosticēta KZT asiņošana vai čūla, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Pacientiem, kam anamnēzē diagnosticēta KZT slimība (čūlains kolīts, Krona slimība), NPL jālieto piesardzīgi, jo iespējams slimības paasinājums (skatīt apakšpunktu 4.8).

Sirds-asinsvadu sistēmas un galvas smadzeņu asinsrites traucējumi

Ziņojumi liecina par NPL lietošanas saistību ar šķidruma aizturi organismā un tūsku. Tāpēc pacientiem, kam diagnosticēta arteriāla hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācija.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielā devā un ilgstoši) var būt saistīta ar neredzami palielinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Nav pietiekamu datu, lai izslēgtu šādu risku, lietojot arī MOVALIS.

Nekontrolētas arteriālas hipertensijas, sastrēguma sirds mazspējas, diagnosticētas sirds išēmiskas slimības, perifēro artēriju un/vai cerebrovaskulāru slimību gadījumā MOVALIS drīkst ordinēt tikai pēc rūpīgas lietošanas nepieciešamības izvērtēšanas. Līdzīga izvērtēšana nepieciešama arī tajos gadījumos, kad pacientam, kam ir sirds un asinsvadu slimības riska faktori (piemēram, arteriāla hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana), paredzēts sākt ilgstošu terapiju.

Citi brīdinājumi un piesardzība

Ļoti retos gadījumos saņemti ziņojumi par smagām ādas reakcijām (dažas ar letālu iznākumu), ko saista ar NPL lietošanu: tostarp eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi (skatīt apakšpunktu 4.8). Lielāks nevēlamu blakusparādību risks ir terapijas sākumā: vairumā gadījumu ārstēšanas pirmajā mēnesī. MOVALIS lietošana jāpārtrauc, tiklīdz rodas izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkuras citas paaugstinātas jutības pazīmes.

NPL nomāc arī to prostaglandīnu sintēzi, kam ir svarīga loma nieru perfūzijas uzturēšanā. Pacientiem ar samazinātu asins plūsmu nierēs un samazinātu asins tilpumu NPL lietošanas laikā var manifestēties nieru funkcijas dekompensācija. Pēc nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošanas pārtraukšanas nieru funkcija parasti atgriežas izejas stāvoklī. Paaugstināts šādas reakcijas risks ir vecāka gadagājuma pacientiem, pacientiem ar dehidratāciju, sirds mazspēju, aknu cirozi, nefrotisko sindromu vai manifestētu nieru slimību, kā arī slimniekiem, kas saņem diurētiskos līdzekļus, AKE inhibitorus vai angiotensīna II receptoru antagonistus vai, kas pārcietuši tādas plašas operācijas, kuru laikā rodas hipovolēmija. Šiem pacientiem pēc terapijas uzsākšanas rūpīgi jāseko diurēzei un nieru funkcijām.

Retos gadījumos NPL var izraisīt intersticiālu nefrītu, glomerulonefrītu, nieru medulāro nekrozi vai nefrotisko sindromu.

MOVALIS devas pacientiem, kam termināla nieru mazspēja tiek ārstēta ar hemodialīzi, nedrīkst pārsniegt 7,5 mg. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru funkciju pavājināšanos (ja kreatinīna klīrenss ir lielāks par 25 ml/min) deva nav jāsamazina.

Tāpat kā citu NPL lietošanas laikā, retos gadījumos novērota seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās vai citu aknu funkcionālo parametru pārmaiņas. Vairumā gadījumu šīs pārmaiņas ir pārejošas un tikai nedomā daudz pārsniedz normas robežas. Ja patoloģiskā atrade ir nozīmīga vai persistējoša, tad ārstēšana ar MOVALIS jāpārtrauc un jāatkārto izmeklējumi.

Pacientiem ar klīniski stabilu aknu cirozi deva nav jāsamazina.

Slimīgi vai novājināti pacienti var sliktāk panest ārstēšanas blakusefektus, tāpēc šajos gadījumos nepieciešama rūpīga uzraudzība. Tāpat kā citu NPL lietošanas laikā, īpaša vērība veltāma veciem pacientiem, jo tiem daudz biežāk mēdz būt nieru, aknu vai sirds funkcijas traucējumi.

NPL lietošanas laikā mēdz būt nātrija, kālija un ūdens aizture organismā, kā arī vērojama to ietekme uz diurētisko līdzekļu nātrijurētisko darbību. Tā rezultātā pacientiem var manifestēties vai dekompensēties slēpta sirds mazspēja vai hipertensija. Riska pacientiem ieteicama klīniska uzraudzība.

Meloksikāms, tāpat kā citi NPL, var maskēt citas infekcijas slimības simptomus.

Meloksikāma, tāpat kā jebkuru citu ciklooksigenāzes/ prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, lietošana var iespaidot auglību un nav ieteicama sievietēm, kas gatavojas grūtniecībai. Tādēļ, sievietēm, kam ir apaugļošanās problēmas, vai, kurām tiek veikti neauglības izmeklējumi, būtu jāapsver meloksikāma pārtraukšana.

Par būtisku zāļu mijiedarbību, kas pieprasa īpašu uzmanību, skatīt apakšpunktu „Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”.

MOVALIS 7,5 mg tabletes satur laktozi. Pacientiem ar pārmantotu galaktozes intoleranci, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nevajadzētu lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

- Citi prostaglandīnu sintēzes inhibitori, ieskaitot salicilātus (acetilsalicilskābi): vienlaikus lietojot vairāk par vienu NPL, to sinerģiskās darbības dēļ var pieaugt gremošanas trakta asiņošanas un čūlu

veidošanās risks, un nav rekomendēts. Vienlaicīga meloksikāma un citu NPL lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīga acetilsalicilskābes nozīmēšana veseliem brīvprātīgajiem pa 1000 mg 3 reizes dienā, palielināja meloksikāma laukumu zem līknes (AUC) par 10% un Cmax par 24%. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme ir nezināma.

- Kortikosteroīdi: palielināts KZT čūlas un asiņošanas risks
- Antikoagulanti vai heparīns nozīmēts vecākiem cilvēkiem ārstnieciskās devās: iespējams palielināts KZT asiņošanas risks, traucētas trombocītu funkcijas un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ. NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna iedarbību. Vienlaicīga antikoagulantu vai heparīna lietošana vecākiem cilvēkiem ārstnieciskās devās nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Pārējos gadījumos heparīns jālieto piesardzīgi, paaugstināta asiņošanas riska dēļ. Ja nav iespējams izvairīties no paralēlas šo zāļu lietošanas, tad rūpīgi jāseko INR rādījumiem.
- Trombolītiskie līdzekļi un trombocītu agregācijas inhibitori: palielināts KZT asiņošanas risks, traucētas trombocītu funkcijas un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ.
- Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori: palielināts KZT asiņošanas risks.
- Litiji: ir aprakstīts, ka NPL ietekmē paaugstinās litija līmenis plazmā (samazinās litija ekskrecija caur nierēm), kas var sasniegt toksiskus apmērus. Vienlaicīga litija un NPL lietošana nav ieteicama. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, tad uzsākot, pielāgojot vai pārtraucot ārstēšanu ar meloksikāmu, rūpīgi jāseko litija līmenim plazmā.
- Metotreksāts: NPL var pazemināt metotreksāta tubulāro sekrēciju, tādējādi paaugstinot metotreksāta koncentrāciju plazmā. Šī iemesla dēļ, pacientiem ar augstām metotreksāta devām (vairāk par 15 mg/nedēļā), vienlaicīga NPL lietošana nav ieteicama. NPL un metotreksāta mijiedarbības risks ir jāņem vērā arī pacientiem, kas saņem mazas metotreksāta devas, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Gadījumos, kad ārstēšana šādā kombinācijā ir nepieciešama, jākontrolē asinsaina un nieru funkcija. Uzmanība jāpievērš, ja metotreksāts un NPL kopīgi tiek lietoti 3 dienas, kuru laikā metotreksāta līmenis plazmā var paaugstināties un izsaukt paaugstinātu toksicitāti. Lai arī metotreksāta (15 mg/nedēļā) farmakokinētiku nebūtiski ietekmē meloksikāma vienlaicīga lietošana, jāņem vērā, ka metotreksāta hematoloģisko toksicitāti var palielināt NPL lietošana.
- Kontracepcija: līdz šim ir aprakstīts, ka NPL var samazināt intrauterīno ierīču efektivitāti, bet vajadzīgi tālāki apstiprinājumi tam.
- Diurētiskie līdzekļi: dehidratētiem pacientiem ārstēšana ar NPL potenciāli var izraisīt akūtu nieru mazspēju. Tāpēc pacientiem, kas saņem gan MOVALIS, gan diurētiskos līdzekļus, jānodrošina adekvāta šķidruma pievade un pirms ārstēšanas jānosaka viņu nieru funkcija.
- Hipotensīvie līdzekļi (piem., bēta blokatori, ACE inhibitori, vazodilatatori, diurētiskie līdzekļi): NPL ārstēšanas laikā var pavājināties asinsspiedienu pazeminošo zāļu darbība vazodilatējošo prostaglandīnu sintēzes nomākuma dēļ.
- NPL un angiotensīna II receptoru inhibitori, kā arī ACE inhibitori ar sinerģisku efektu samazina glomerulāro filtrāciju. Pacientus ar jau esošiem nieru bojājumiem tas var novest pie akūtas nieru mazspējas.
- Holestiramīns piesaista meloksikāmu gremošanas traktā un veicina tā ātrāku elimināciju no organisma.
- Kalcineīna inhibitori (piemēram, ciklosporīns, takrolīms): NPL, iedarbojoties uz prostaglandīnu sintēzi nierēs, var pastiprināt kalcineīnu inhibitoru nefrotoksicitāti. Kombinētas ārstēšanas laikā jāseko nieru funkcijām. Nieru funkciju uzraudzība ir ieteicama, īpaši vecākiem cilvēkiem.

Meloksikāms gandrīz pilnībā tiek eliminēts ar aknu metabolismu, no kura apmēram divas trešdaļas sadalās ar citohroma (CYP) P45 enzīmu (CYP 2C9 galveno ceļu un CYP 3A4 mazo ceļu) starpniecību, un viena trešdaļa sadalās pa citiem ceļiem, piem., tādiem kā oksidācija ar peroksīdāzi.

Farmakokinētiskās mijiedarbības reakcijas jāņem vērā nozīmējot meloksikāmu kopā ar zālēm, kuras nomāc, vai, kuru metabolizēšanās notiek ar CYP 2C9 un/vai CYP 3A4 starpniecību.

Nav konstatēta būtiska savstarpēja farmakokinētiskas dabas mijiedarbība ar antacīdiem līdzekļiem, cimetidīnu, digoksinu un furosemīdu.

Nevar izslēgt mijiedarbību ar perorālajiem antidiabētiskajiem līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

MOVALIS lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

Prostaglandīnu sintēzes nomākšana var nelabvēlīgi iespaidot grūtniecību un/vai embrija attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati uzrāda paaugstinātu spontāno abortu un kardiālu malformāciju un *gastrochisis* risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas grūtniecības sākumā. Absolūtais kardiovaskulāro malformāciju risks paaugstinājās no mazāk par 1% līdz aptuveni 1,5%. Jādomā, ka riska paaugstināšanās ir saistīta ar terapijas devu un ilgumu. Prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas rezultātā dzīvniekiem parādījās olšūnas pirms un pēc implantēšanās zuduma un embriju-augļa letalitātes pieaugums. Pie tam, dodot prostaglandīnu sintēzes inhibitorus dzīvniekiem organoģenēzes periodā, palielinājās dažādu malformāciju gadījumi, ieskaitot kardiovaskulāros.

Trešā grūtniecības trimestra laikā visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var pakļaut augli sekojošam:

- kardiopulmonālai toksicitātei (ar *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos un pulmonālu hipertensiju)
 - nieru disfunkcijai, kas var novest pie nieru bojājumiem ar oligo-hidroamniozi
- māti un jaundzimušo grūtniecības beigās, sekojošam:
- iespējama asiņošanas laika pagarināšanās, anti-agregācijas efekta parādīšanās pat pie mazām devām
 - dzemdes kontrakciju nomākšanas, kas noved pie nesavlaicīgām vai ieilgušām dzemdībām.

Kaut arī nav pieejama specifiska pieredze MOVALIS gadījumā, zināms, ka NPL nokļūst mātes pienā. Tādēļ MOVALIS lietošana zīdīšanas laikā ir kontrindicēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti īpaši pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas redzes traucējumi, miegainība vai citi centrālās nervu sistēmas traucējumi, vajadzētu atturēties no šo darbību veikšanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielās devās un ilgstoši) var tikt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Saistībā ar NPL lietošanu, saņemti ziņojumi par tūsku, arteriālu hipertensiju un sirds mazspēju.

KZT traucējumi ir visbiežākās nevēlamās blakusparādības. Iespējama peptiska čūla, perforācija vai KZT asiņošana, dažkārt ar letālu iznākumu, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Ziņots par šādām blakusparādībām: slikta dūša, vemšana, caureja, meteorisms, dispepsija, aizcietējums, sāpes vēderā, asinis izkārnījumos (melēna), vemšana ar asinīm (hematemēze), čūlains stomatīts, kolīta vai Krona slimības paasinājums (skatīt apakšpunktu 4.4). Retāk novērots gastrīts.

Ir aprakstīti sekojoši dati par nevēlamiem notikumiem MOVALIS lietošanas laikā, kas var būt cēloniski saistīti ar šīm zālēm.

Saskaņots ZVA 24.11.2011.

Nevēlamie notikumi, kas varētu būt cēloniski saistīti ar MOVALIS lietošanu, tika noskaidroti arī atbilstoši ziņojumiem par pārdošanā esošo zāļu lietošanu un precizēti atbilstoši references numuram.

Nevēlamo blakusparādību biežuma iedalījums ir sekojošs:

Ļoti bieži	>1/10;
Bieži	>1/100 līdz ≤1/10;
Retāk	>1/1000 līdz ≤1/100;
Reti	>1/10000 līdz ≤1/1000;
Ļoti reti	(≤1/10000), nezināms (ar pieejamiem datiem nav iespējams noteikt)

Sirds funkcijas traucējumi

reti: sirdsklauves
 Saistībā ar NPL lietošanu, saņemti ziņojumi par sirds mazspēju.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

retāk: anēmija
 reti: pārmaiņas asinsainā, ieskaitot leukocitārās formulas pārmaiņas, leukopēniju un trombocitopēniju. Paralēla miotoksisku zāļu, it īpaši metotreksāta, lietošana uzskatāma par predisponējošu faktoru citopēnijas attīstībai
 Ļoti reti ziņots par agranulocitozes gadījumiem.

Nervu sistēmas traucējumi

retāk: reibonis, miegainība, galvassāpes

Acu bojājumi

reti: redzes traucējumi t.s. aizmiglots skatiens, konjunktivīts

Ausu un labirinta bojājumi

retāk: vertigo
 reti: troksnis ausīs

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

reti: astmas lēkme pacientiem, kuri alerģiski pret acetilsalicilskābi vai citiem NPL

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

bieži: dispepsija, slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, vemšana
 retāk: slēpta vai makroskopiski redzama gremošanas trakta asiņošana, gastrīts, stomatīts, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, atraugas
 reti: gastroduodenālas čūlas, kolīts, ezofagīts
 ļoti reti: gremošanas trakta perforācija

Gastrointestinālā trakta asiņošana, čūlas vai perforācija var, iespējams, izrādīties smagas un potenciāli letālas, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

retāk: nieru funkcionālo parametru pārmaiņas (kreatinīna un/vai urīnvielas līmeņa paaugstināšanās serumā). Urinācijas traucējumi, ieskaitot akūtu urīna aizturi, var būt saistīti ar NPL lietošanu.
 ļoti reti: akūta nieru mazspēja

Ādas un zemādas audu bojājumi

retāk: angioneirotiska tūska, nieze un izsitumi uz ādas
 reti: toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa- Džonsona sindroms, nātrene

ļoti reti: bullozas ādas reakcijas, *erythema multiforme*
nezināms: fotosensitivitāte

Asinsvadu sistēmas traucējumi

retāk: asinsspiediena paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4), karstuma viļņi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

retāk: tūska

Imūnās sistēmas traucējumi

retāk: akūtas alerģiskas reakcijas

nezināms: anafilaktiskas reakcijas, anafilaktoīdas reakcijas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

retāk: pārejošas aknu funkcionālo testu pārmaiņas (piem., transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās)

ļoti reti: hepatīts

Psihiskie traucējumi

reti: garastāvokļa pārmaiņas, nakts murgi

nezināms: apmulsums un dezorientācija

4.9. Pārdozēšana

Akūtas NPL pārdozēšanas simptomi parasti ir letargija, miegainība, slikta dūša, vemšana un sāpes pakrūtē, kas parasti pāriet pēc neatliekamās palīdzības saņemšanas. Var rasties kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Smaga saindēšanas var radīt paaugstinātu asinsspiedienu, akūtu nieru mazspēju, aknu darbības traucējumus, elpošanas nomākumu, komu, krampjus, kardiovaskulāru kolapsu un sirdsdarbības apstāšanos. Anafilaktoīdas reakcijas ir novērotas NPL lietošanas laikā un var rasties pie pārdozēšanas. NPL pārdozēšanas gadījumā, atkarībā no simptomiem, slimniekam jāsniedz simptomātiska un neatliekama palīdzība. Klīniskos pētījumos pierādīts, kaolestiramīns 4g trīs reizes dienā paātrina meloksikāma elimināciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, Oksikāmi.

ATĶ kods: M01AC06.

MOVALIS ir enolskābes grupas nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kam, kā pierādīts eksperimentos ar dzīvniekiem, piemīt pretiekaisuma, pretsāpju un antipirētiskas īpašības. Visos iekaisuma standartmodeļos pierādīta meloksikāma pretiekaisuma darbība. Iepriekš minētās darbības mehānisms saistās ar meloksikāma spēju inhibēt prostaglandīnu, kuri ir pazīstami kā iekaisuma mediatoru, biosintēzi.

Salīdzinot ulcerogēno devu un efektīvo pretiekaisuma devu žurku adjuvantā artrīta gadījumā, apstiprinājās pārākās terapeitiskās robežas dzīvniekiem, salīdzinot ar standarta NPL. *In vivo* meloksikāms inhibēja prostaglandīnu biosintēzi iekaisuma vietā spēcīgāk nekā kuņģa gļotādā vai nierēs.

Šīs atšķirības saistīts ar selektīvāku COX-2 inhibīciju, salīdzinot ar darbību uz COX-1, un ticams, ka ar selektīvu COX-2 nomākumu saistāma NPL terapeitiskā darbība, toties NPL blakusefekti uz kuņģi un nierēm rodas būtiska COX-1 nomākuma dēļ.

Meloksikāma selektivitāte pierādīta daudzos pētījumos *in vitro* un *ex vivo*. Cilvēku pilnās asins ainās meloksikāms *in vitro* ir pierādījis COX-2 nomākuma selektivitāti. *Ex vivo* meloksikāms (7,5 mg un 15 mg) parādīja lielāku COX-2 nomākšanu nekā parādīja lipopolisaharīdu stimulētā PGE₂ producētā COX-2 nomākšana, salīdzinot ar tromboksāna produkciju asins sarecēšanā (COX-1). Šie efekti bija atkarīgi no devām. Rekomendētajās devās *ex vivo* meloksikāms neparādīja nekādu ietekmi uz trombocītu agregāciju vai asiņošanas laiku, kamēr indometacīns, ibuprofēns un naproksēns nozīmīgi kavēja trombocītu agregāciju un pagarināja asiņošanu.

Klīniskos pētījumos konstatēts, ka, lietojot 7,5 mg un 15 mg meloksikāma devas, gastrointestinālo nevēlamo blakusefektu biežums kopumā ir mazāks nekā pēc terapijas ar citiem salīdzinātajiem NPL, galvenokārt pateicoties mazākam dispepsijas, vemšanas, šķebcināšanas un vēdera sāpju gadījumu skaitam. Augšējo gremošanas trakta perforāciju, čūlu, un asiņošanas gadījumi, kas saistāmi ar meloksikāmu, ir reti un atkarīgi no devām.

Nav atsevišķa pētījuma, kurš spētu adekvāti noteikt statistisku atšķirību starp meloksikāmu un citu NPL izraisīto augšējo gremošanas trakta daļu perforāciju, obstrukciju vai asiņošanu. Kopēji secinājumi tika izdarīti pamatojoties uz 35 klīniskajiem pētījumiem, kuros tika iesaistīti meloksikāmu lietojoši osteoartrīta, reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta pacienti. Meloksikāma lietošanas periods šajos pētījumos ilga no 3 nedēļām līdz vienam gadam (pārsvārā pacienti tika iesaistīti vienu mēnesi). Gandrīz visi pacienti iesaistījās pētījumos, kas ļāva reģistrēt pacientus ar kuņģa – zarnu trakta perforāciju, čūlu vai asiņošanu anamnēzē.

Klīniski nozīmīgs augšējo gremošanas trakta daļu perforāciju, obstrukciju, vai asiņošanas (POB) biežums tika novērtēts retrospektīvi sekojot neatkarīgiem akliem gadījumiem. Rezultāti ir parādīti sekojošā tabulā.

Kumulatīvais POB risks BI klīniskajos pētījumos meloksikāmu 7,5 mg un 15 mg salīdzinot ar diklofenaku un piroksikāmu (Kaplan- Meier novērtējums)

ĀRSTĒŠANA	Intervāls (dienas)	Pacienti intervāla viduspunktā	POB gadījumi intervālā	Risks(%)	95% ticamības intervāls
Dienas deva					
Meloxicam 7,5 mg	1-<30	9636	2	0.02	0.00-0.05
	30-<91	551	1	0.05	0.00-0.13
15 mg	1-<30	2785	3	0.12	0.00-0.25
	30-<91	1683	5	0.40	0.12-0.69
	91-<182	1090	1	0.50	0.16-0.83
	182-<365	642	0	0.50	
Diclofenac 100 mg	1-<30	5110	7	0.14	0.04-0.24
	30-<91	493	2	0.55	0.00-1.13
Piroxicam 20 mg	1-<30	5071	10	0.20	0.07-0.32
	30-<91	532	6	1.11	0.35-1.86

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Sakarā ar augsto absolūto biopieejamību, pēc perorālas lietošanas meloksikāms tiek labi absorbēts (89%) kuņģa- zarnu traktā.

Tabletes, suspensija p/o lietošanai un kapsulas ir bioekvivalentas.

Pēc vienreizējas meloksikāma devas lietošanas, vidēji maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundu laikā suspensijas gadījumā un 5-6 stundu laikā lietojot cietās p/o formas (kapsulas un tabletes).

Ar daudzkārtējām devām stabila stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta 3-5 dienās. Lietošanas vienu reizi dienā rezultātā zāļu koncentrācija plazmā ir ar relatīvi nelielām svārstībām starp minimālo un maksimālo koncentrāciju robežās 0,4 – 1,0 µg/ml 7,5 mg devai un 0,8 – 2,0 µg/ml 15 mg devai atbilstoši (C_{min} un C_{max} pie stabila stāvokļa atbilstoši).

Pie stabila stāvokļa meloksikāma maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta piecu līdz sešu stundu laikā attiecīgi tabletēm, kapsulām un suspensijai p/o lietošanai.

Turpinot ārstēšanu ilgstošā periodā (piem. sešus mēnešus), netika novērotas nekādas izmaiņas farmakokinētikā, salīdzinājumā ar līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku, lietojot terapijā meloksikāmu divas nedēļas 15 mg/dienā. Jebkādas atšķirības ilgākā periodā par 6 mēnešiem tādējādi ir visai maz ticamas. Lietojot meloksikāmu perorāli, tā absorbcija nemainās, vienlaicīgi lietojot barību.

Izkliede

Meloksikāms stingri saistās ar plazmas olbaltumvielām, īpaši albumīniem (99%). Meloksikāms labi iekļūst sinoviālajā šķidrumā, sasniedzot koncentrāciju, kas ir apmēram puse no koncentrācijas plazmā. Izkliedes tilpums ir neliels, vidēji 11 l. Variācijas starp indivīdiem ir 30-40%.

Biotransformācija

Meloksikāms iziet ekstensīvu biotransformāciju aknās.

Četri dažādi meloksikāma metabolīti, kuri visi ir farmakodinamiski neaktīvi, tiek identificēti urīnā.

Galvenais metabolīts, 5'-karboksimeleksikāms (60% no devas), veidojas oksidējoties starpproduktam metabolītam 5'-hidroksimetilmeloksikāmam, kurš arī tiek izdalīts mazākā apjomā (9% no devas). Pētījumi *in vitro* liek domāt, ka CYP 2C9 ir galvenā loma šajā metabolisma ceļā, mazāku ieguldījumu dod CYP 3A4 izoenzīms. Pacienta peroksīdāzes aktivitāte ir atbildīga par diviem citiem metabolītiem, kuri atbilstoši sadalās kā 16% un 4% no nozīmētās devas.

Izvadīšana

Meloksikāms pārsvarā tiek izvadīts metabolizējoties, vienādā apjomā urīnā un fēcēs. Mazāk nekā 5% no dienas devas tiek izdalīti neizmainītā veidā fēcēs, kamēr tikai "atliekas" no neizmainītā savienojuma izdalās urīnā. Meloksikāms tiek eliminēts no organisma ar vidējo eliminācijas pusperiodu 20 stundas. Plazmas klīrenss ir caurmērā 8 ml/min.

Linearitāte/nonlinearitāte

Meloksikāms, lietots terapeitiskās devās no 7,5 mg līdz 15 mg perorāli vai ievadīts intramuskulāri, uzrāda lineāru farmakokinētisku darbību.

Īpašas pacientu grupas

Aknu/nieru mazspēja:

Meloksikāma farmakokinētiku būtiski neietekmē ne aknu, ne arī viegla līdz vidēji smaga nieru mazspēja. Galēji smagu nieru bojājumu gadījumos, kad palielināta izkliedes tilpuma dēļ var pieaugt brīvā meloksikāma koncentrācija, dienas deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg.

Vecāka gadagājuma pacienti:

Vidējais plazmas klīrenss līdzsvara stāvoklī vecāka gadagājuma pacientiem, salīdzinot ar jaunākiem, nedaudz samazinājās.

Bērni:

Pētījumā, kurā iesaistīti 36 bērni, kinētiskie rādītāji tika noteikti 18 bērniem pie devām 0,25 mg/kg ķermeņa svara. Maksimālā plazmas koncentrācija C_{max} (-34%) kā arī $AUC_{0-\infty}$ (-28%) tiecās būt zemāka jaunākiem bērniem (vecumā no 2 līdz 6 gadiem, n=7), salīdzinot ar vecākiem bērniem (vecumā no 7 līdz 14 gadiem, n=11), kaut gan normāla svara klīrenss jaunākiem bērniem izrādījās augstāks. Sākotnēja datu

salīdzināšana ar pieaugušiem atklāja, ka plazmas koncentrācijas vismaz ir vienādas vecākiem bērniem un pieaugušiem. Eliminācijas pusperiods (13h) bija vienāds abās vecuma grupās un tiecās būt īsāks nekā pieaugušiem (15-20h).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Plaša toksikoloģijas pārbaudes programma apstiprina, ka meloksikāma drošības profils ir pieņemams.

Ievadot perorāli, LD₅₀ vērtības ir no apmēram 98 mg/kg žurku mātītēm un līdz > 800 mg/kg minicūciņām. Ievadot intravenozi vērtības ir no apmēram 52 mg/kg žurkām un 100-200 mg/kg minicūciņām. Galvenās toksicitātes pazīmes ir samazināta motorā aktivitāte, anēmija un cianoze. Lielākā daļa nāves gadījumu bija kuņģa čūlas un sekojošā perforatīvā peritonīta sekas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām un minicūciņām liecināja par līdzīgām raksturīgām izmaiņām, kas novērotas ar citiem NPL, piemēram, kuņģa un zarnu trakta čūlojumi un erozijas un ilgstošos pētījumos – nieru papildārā nekroze. Ar kuņģa un zarnu traktu saistītas blakusparādības novēroja pie perorālām devām 1 mg/kg un augstākām žurkām un 3 mg/kg un augstākām – minicūciņām. Pēc intravenozas ievadīšanas devas 0,4 mg/kg žurkām un 9 mg/kg minicūciņām izraisīja kuņģa un zarnu trakta bojājumus. Nieru papildāro nekrozi novēroja vienīgi žurkām pie devām 0,6 mg/kg un augstākām, ja visu dzīves laiku tās tika pakļautas meloksikāma iedarbībai.

Reprodukcijas toksicitātes pētījumi ar žurkām un trušiem nepierādīja teratogenitāti līdz perorālām devām 4 mg/kg žurkām un 80 mg/kg trušiem. Reprodukcijas p/o pētījumos žurkām, tika novērota ovulācijas mazināšanās un olšūnas implantēšanās kavēšana un embriotoksiski efekti (pastiprināta uzsūkšanās) mātei toksiskās devās 1 mg/kg un augstākās. Šīs devas 10 līdz 5-kārtīgi uz mg/kg bāzētas devas aprēķinā (75 kg persona) pārsniedza klīniskās devas (7,5- 15 mg). Ir aprakstīti prostaglandīnu sintēzes inhibitoru kopīgie toksiskie efekti uz augli grūtniecības beigu periodā.

Netika pierādīta meloksikāma mutagēnā darbība Ames testā, veicot “saimnieka” pārnestu pārbaudi, un zīdītāju gēnu mutācijas pārbaudi V79/HGPRT, ne arī klastogēnā iedarbība hromosomu novirzes testos cilvēka limfocītos un peļu kaulu smadzeņu mikronukleāros izmeklējumos.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm līdz devu līmenim 0,8 mg/kg žurkām un 8 mg/kg pelēm nepierādīja kancerogēno iedarbību. Šajos pētījumos ar žurkām un pelēm meloksikāms bija hondroneitrāls t.i. nebojāja locītavu skrimšļus pat ilgstoši lietojot.

Meloksikāms neinducēja imunogēnas reakcijas testos ar pelēm un jūrascūciņām. Ar vairāku testu palīdzību konstatēts, ka meloksikāms ir mazāk fototoksisks nekā vecākie NPL, bet tas šajā sakarībā ir līdzīgs ar piroksikāmu un tenoksikāmu.

Lokālās tolerances pētījumos meloksikāmam visos gadījumos, izmantojot dažādus ievadīšanas veidus – intravenozu, intramuskulāru, rektālu, dermālu un okulāru, bija laba panesamība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts
Laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K 25
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Krospovidons
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH blisteri pa 10 tabletēm.

Paciņā: 20 tabletes; 50 tabletes

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

96-0509

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2011