

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MOVALIS 7,5 mg tabletes

MOVALIS 15 mg tabletes

meloxicamum

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 MOVALIS tablete satur 7,5 mg vai 15 mg

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

Palīgvielas:

1 MOVALIS 7,5 mg tablete satur 23,5 mg laktozes

1 MOVALIS 15 mg tablete satur 20 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

15 mg tableti var dalīt uz pusēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MOVALIS ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis, kas indicēts:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāļu nevēlamo blakusedarbību 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.

Pacientiem ar paaugstinātu nevēlamu reakciju risku :

ārstēšanu vēlams sākt ar 7,5 mg dienā.

Pacienti, kam tiek veikta hemodialīze smagas nieru mazspējas dēļ:
deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg dienā.

Pusaudžiem:

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

Preparāts ir lietojams tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu kontrindikācijas).

Kombinēta lietošana:

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

Gados vecākiem pacientiem:

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. Kontrindikācijas

Iepriekš zināma paaugstināta jutība pret meloksikāmu vai pret jebkuru citu preparāta sastāvdaļu. Iespējama krustota paaugstināta jutība pret acetilsalicilskābi un citiem nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

MOVALIS nedrīkstētu nozīmēt pacientiem, kam pēc acetilsalicilskābes vai citu NPL lietošanas parādījušies astmas simptomi, deguna polipi, angioneirotiskā tūska vai nātrene.

- aktīva vai nesena gastrointestināla čūla/ perforācija
- aktīva iekaisuma rakstura zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts)
- smaga aknu mazspēja
- smaga nieru mazspēja, ja netiek veikta hemodialīze
- neapšaubāma gastrointestinālā trakta asiņošana, nesena cerebrovaskulāra asiņošana vai zināma sistēmiska asiņošana
- smaga nekontrolēta sirds mazspēja
- bērni līdz 12 gadu vecumam
- grūtniecības un zīdīšanas laiks.

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 lietots 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 atpakaļsaistes inhibitorus vai antitrombotiskos līdzekļus (piemēram, aspirīnu) (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 nedaudz 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, retumis novērota seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās vai citu aknu funkcionālo parametru pārmaiņas. Vairumā gadījumu šīs pārmaiņas ir pārejošas un tikai nedaudz pārsniedz normas robežas. Ja anomālā 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 pārraudzība. 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 nātrijs, kālijs 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 maksimāli rekomendētā dienas deva satur 47 mg laktozi.

Pacientiem ar pārmantotu galaktozes intoleranci, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nevajadzētu lietot.

MOVALIS 15 mg tabletes maksimāli rekomendētā dienas deva satur 20 mg 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 aspirīna nozīmēšana veselīgiem 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
- Antikoagulantu: NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna iedarbību. Ja nav iespējams izvairīties no paralēlas šo medikamentu lietošanas, tad rūpīgi jāseko antikoagulantu darbības efektiem.
- Antitrombotiski līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori: palielināts KZT asiņošanas risks.
- Litiji: ir aprakstīts, ka NPL ietekmē paaugstinās litija līmenis plazmā (samazinās litija ekskrēcija 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 preparātu 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, AKE inhibitori, vazodilatatori, diurētiskie līdzekļi): NPL ārstēšanas laikā var pavājināties asinsspiedienu pazeminošo medikamentu darbība vazodilatējošo prostaglandīnu sintēzes nomākuma dēļ.
- NPL un angiotensīna II receptoru inhibitori, kā arī AKE inhibitori ar sinerģisku efektu samazina glomerulāro filtrāciju. Pacientus ar jau esošiem nieru bojājumiem tas var novest pie akūtas nieru nepietiekamības.
- Kolestiramīns piesaista meloksikāmu gremošanas traktā un veicina tā ātrāku elimināciju no organisma.
- NPL, iedarbojoties uz prostaglandīnu sintēzi nierēs, var pastiprināt ciklosporīna nefrotoksicitāti. Kombinētas ārstēšanas laikā jāseko nieru funkcijām.

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 peroksidāzi.

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

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

Nevar izslēgt mijiedarbību ar perorālajiem antidiabētiskajiem līdzekļiem.

4.6. 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 pre- un post 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:

- kardiopulmonārai toksicitātei (ar *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos un pulmonāru 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. Pacienti, kuriem rodas redzes traucējumi, miegainība vai citi centrālās nervu sistēmas traucējumi, vajadzētu atturēties no šīm nodarbēm.

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), čūlainis 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 šo medikamentu.

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

Nevēlamo blakusparādību biežuma iedalījums ir sekojošs:

Ļoti bieži	>1/10;
Bieži	>1/100, ≤1/10;
Retāk	>1/1000, ≤1/100;
Reti	>1/10000, ≤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 mieloskisku zāļu, it īpaši metotreksāta, lietošana uzskatāma par predisponējošu faktoru citopēnijas attīstībai

Nervu sistēmas traucējumi

retāk: viegluma sajūta galvā, miegainība, galvassāpes

Redzes traucējumi

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

Ausu un labirinta bojājumi

retāk: reibonis

reti: dūkšana ausīs

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

bieži: sāpes vēderā, dispepsija, caureja, šķebīnāšana, 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 fatālas.

Nieru un urīnceļu 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: asinsvadu 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

retāk: asinsspiediena paaugstināšanās, 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 žultsceļu traucējumi

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

ļoti reti: hepatīts

Psihiskie traucējumi

reti: garastāvokļa pārmaiņas

nezināms: apmulsums un dezorientācija

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā veicami parastie standarta pasākumi kā, piemēram, kuņģa skalošana un vispārējo funkciju uzturēšana, jo specifiski antidoti nav zināmi. Klīniskos pētījumos pierādīts, ka kolestiramīns 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, šķebinašanas 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 meloksikāma 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, ankilizējošā spondilīta pacienti. Meloksikāma lietošanas periods šajos pētījumos ilga no 3 nedēļām līdz vienam gadam (pārsvarā 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
	1-<30	2785	3	0.12	0.00-0.25
15 mg	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 stabila 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 peroksidāzes 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/nelinearitāte

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

Speciālas pacientu grupas

Aknu/nieru nepietiekamība:

Meloksikāma farmakokinētiku būtiski neietekmē ne aknu, ne arī viegla līdz mērena 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. Pusizvades periods (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 pamatojoties uz mg/kg devas aprēķinu (75 kg persona) 10 līdz 5-kārtīgi 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 karcinogēno 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/tabletē

Tabletes 7.5 mg un 15 mg

Nātrija citrāts

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Polividons K 25

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Polividons CL

Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav zināma

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

PVC/PVDC blisteri pa 10 tabletēm.

Paciņā:

7,5 mg : 20 tabletes, 50 tabletes

15 mg: 20 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

7,5 mg tabletes: 96-0509

15 mg tabletes: 01-0420

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

11/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2008