

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meloxicam Viatris 7,5 mg tabletten
Meloxicam Viatris 15 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meloxicam Viatris 7,5 mg tabletten
Elke tablet bevat 7,5 mg meloxicam.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 43,0 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Meloxicam Viatris 15 mg tabletten
Elke tablet bevat 15,0 mg meloxicam.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 86,0 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

7,5 mg: Lichtgele ronde, vlak afgeschuinde tablet met een breukstreep aan één kant. De diameter is ongeveer 7 mm.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

15 mg: Lichtgele ronde, vlak afgeschuinde tablet met een breukstreep aan één kant. De diameter is ongeveer 10 mm.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Meloxicam Viatris is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar.

Kortdurende symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrose.
Langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis of spondylitis ankylopoetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De bijwerkingen kunnen beperkt worden door gebruik van de laagste werkzame dosis voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4). De behoefte aan symptomatische verlichting en respons op de therapie van de patiënt moeten geregeld opnieuw geëvalueerd worden, vooral bij patiënten met artrose.

Exacerbaties van osteoartrose: 7,5 mg/dag (één tablet van 7,5 mg of een halve tablet van 15 mg).

Als de toestand niet verbetert, kan de dosis zo nodig verhoogd worden tot 15 mg/dag (twee tabletten van 7,5 mg of 1 tablet van 15 mg).

Reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica: 15 mg/dag (twee tabletten van 7,5 mg of 1 tablet van 15 mg) (zie ook *Speciale populaties*).

Naargelang van de therapeutische respons kan de dosis verlaagd worden tot 7,5 mg/dag (één tablet van 7,5 mg of een halve tablet van 15 mg).

OVERSCHRIJD DE DOSIS VAN 15 MG/DAG NIET.

Speciale populaties

Bejaarde patiënten en patiënten met verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 5.2):

De aanbevolen dosis voor de langdurige behandeling van reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica bij bejaarde patiënten is 7,5 mg per dag. Patiënten met een verhoogd risico op bijwerkingen moeten de behandeling beginnen met 7,5 mg per dag (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Bij dialysepatiënten met ernstig nierfalen mag de dosis de 7,5 mg per dag niet overschrijden.

De dosis hoeft niet verlaagd te worden bij patiënten met licht tot matig nierfalen (patiënten met een creatinineklaring hoger dan 25 ml/min). (Voor patiënten met niet-gedialyseerd ernstig nierfalen, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

De dosis hoeft niet verlaagd te worden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (voor patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten:

Meloxicam Viatris is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren tot 16 jaar (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel bestaat in andere sterkten, die meer geschikt kunnen zijn.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De totale dagelijkse dosis moet ingenomen worden als eenmalige dosis, met water of een andere vloeistof, tijdens een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Meloxicam Viatris is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- Kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of overgevoeligheid voor stoffen met een soortgelijke werking, zoals NSAIDs, aspirine. Meloxicam Viatris mag niet gegeven worden aan patiënten die tekenen van astma, neuspoliepen, angio-oedeem of netelroos hebben gehad na toediening van aspirine of andere NSAIDs.
- Ernstig verstoorde leverfunctie;
- Niet-gedialyseerd ernstig nierfalen;
- Gastro-intestinale bloeding, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen;

- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband houdt met eerdere NSAID-therapie;
- Actieve, of voorgeschiedenis van recurrenente ulcus pepticus/bloeding (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen ulceratie of bloeding);
- Ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt worden door de laagste werkzame dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen te beheersen (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hieronder).

De aanbevolen maximale dagelijkse dosis mag niet overschreden worden in geval van onvoldoende therapeutisch effect. Er mag ook geen ander NSAID worden toegevoegd aan de therapie, omdat dit de toxiciteit kan versterken, terwijl het therapeutische voordeel nog niet is bewezen. Het gebruik van Meloxicam Viatris gelijktijdig met NSAID, waaronder cyclooxygenase-2-selectieve remmers, moet vermeden worden.

Meloxicam is niet geschikt voor de behandeling van patiënten die verlichting van acute pijn vereisen.

Als er na een aantal dagen geen verbetering optreedt, moet het klinische voordeel van de behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

Er moet eerst worden gekeken of in de voorgeschiedenis van de patiënt sprake is van oesofagitis, gastritis en/of maagzweren, omdat deze totaal genezen moet zijn voordat de behandeling met meloxicam begonnen kan worden. Er dient routinematig aandacht te worden besteed aan het mogelijk terugkeren van dit soort aandoeningen bij patiënten die worden behandeld met meloxicam en hier in het verleden last van ondervonden.

Gastro-intestinale effecten

Voor alle NSAIDs zijn gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die soms fataal kunnen zijn, gemeld op elk moment tijdens de behandeling. Deze zijn gemeld met of zonder waarschuwende symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op een maagdarmbloeding, ulceratie of perforatie stijgt met de dosering van de NSAID, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera, vooral met complicaties als bloedingen of perforaties (zie rubriek 4.3), en bij bejaarden. Deze patiënten moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonenpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdige lage doses aspirine, of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral bejaarden, moeten alle ongebruikelijke abdominale symptomen melden (met name gastro-intestinale bloeding), vooral in het begin van de behandeling.

Bij patiënten op gelijktijdige medicatie die het risico van ulcera of bloedingen kan verhogen, zoals heparine als curatieve behandeling of in de geriatrie, orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombolitica zoals aspirine, andere niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca, of acetylsalicylzuur bij

doses \geq 500 mg eenmalig of \geq 3 g als totale dagelijkse hoeveelheid, worden combinaties met meloxicam niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij GI bloeding of ulceratie bij patiënten die Meloxicam Viatris krijgen, moet de behandeling stopgezet worden.

NSAID moeten voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), omdat hun toestand kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Geschikte opvolging en advies zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-therapie. Klinische opvolging van de bloeddruk is aanbevolen voor risicopatiënten voor en vooral in het begin van de behandeling met Meloxicam Viatris.

Gegevens uit klinische proeven en epidemiologisch onderzoek wijzen erop dat gebruik van sommige NSAIDs inclusief meloxicam (vooral bij hoge doses en voor langere duur) geassocieerd kunnen worden met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om dit risico uit te sluiten voor Meloxicam Viatris.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartaandoeningen, perifere arteriële aandoeningen en/of cerebrovasculaire aandoeningen mogen alleen behandeld worden met meloxicam na zorgvuldige afweging. Een zorgvuldige afweging is ook nodig voor de opstart van een langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, zoals dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson syndroom (SJS) en syndroom van Lyell (TEN), zijn in zeer uitzonderlijke gevallen gemeld in verband met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling. De aanvang van de reactie trad in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. De behandeling met meloxicam moet gestopt worden bij het eerste optreden van huiduitslag, mucosalesies of andere verschijnselen van overgevoeligheid.

Levensbedreigende huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom (SJS) en syndroom van Lyell (TEN), werden gemeld bij gebruik van meloxicam.

- De patiënten moeten voorgelicht worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend opgevolgd worden voor huidreacties. Tijdens de eerste weken van de behandeling is het risico op het optreden van SJS of TEN het hoogst.
- Bij symptomen of tekenen van SJS of TEN (bv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of slijmvliesletsels), moet de behandeling met meloxicam stopgezet worden.
- De beste resultaten in de behandeling van SJS en TEN worden gehaald bij vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. De snelle stopzetting wordt geassocieerd met een betere prognose.
- Als de patiënt SJS of TEN heeft gekregen tijdens het gebruik van meloxicam, mag deze patiënt nooit meer meloxicam krijgen.

Er zijn gevallen gemeld van fixed drug eruption bij gebruik van meloxicam.

Meloxicam mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van fixed drug eruption in verband met meloxicam. Er kan kruisreactiviteit optreden met andere oxicams.

Parameters van lever- en nierfunctie

Zoals met de meeste NSAIDs werden soms stijgingen in serumtransaminaseconcentraties, serumbilirubineconcentratie of andere leverfunctieparameters, alsook stijgingen in de serumcreatinineconcentratie en bloedureumstikstofwaarden alsook verstoringen van laboratoriumwaarden gemeld. In de meeste gevallen ging het om lichte en voorbijgaande afwijkingen. Als een dergelijke afwijking significant wordt of aanhoudt, moet het gebruik van Meloxicam Viatris stopgezet worden en het geschikte onderzoek worden uitgevoerd.

Nierfalen

Door de inhibitie van het vaatverijdende effect van nierprostaglandinen, kunnen NSAIDs de nierfunctie aantasten door de glomerulaire filtratie te hinderen. Deze bijwerking is dosisafhankelijk. In het begin van de behandeling, of na dosisverhoging, is een nauwlettende opvolging van de diurese en nierfunctie aanbevolen bij patiënten met de volgende risicofactoren:

- Bejaarden;
- Gelijktijdige behandelingen zoals ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, sartanen, diuretica (zie rubriek 4.5);
- Hypovolemie (ongeacht de oorzaak);
- Congestief hartfalen;
- Nierfalen;
- Nefrotisch syndroom;
- Lupus-nefropatie;
- Ernstige leverdisfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh score \geq 10).

In zeldzame gevallen kunnen NSAIDs de oorzaak zijn van interstitiële nefritis, glomerulonefritis, necrose van de medulla renalis of nefrotisch syndroom.

De dosis meloxicam mag bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie onder hemodialyse niet hoger zijn dan 7,5 mg. Er is geen verlaging van de dosering vereist bij patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie (d.w.z. patiënten met een creatinineklaring hoger dan 25 ml/min).

Natrium-, kalium- en waterretentie

Inductie van natrium-, kalium- en waterretentie en interferentie met de natriuretische effecten van diuretica kunnen optreden met NSAIDs. Bovendien kan het antihypertensieve effect van antihypertensiva verzwakt zijn (zie rubriek 4.5). Als gevolg kunnen bij vatbare patiënten oedeem, hartfalen of hypertensie bevorderd of verergerd worden. Klinische opvolging is daarom noodzakelijk voor risicopatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan bevorderd worden door suikerziekte of een gelijktijdige behandeling waarvan bekend is dat deze de kaliumspiegel verhoogt (zie rubriek 4.5). De kaliumwaarden moeten in zulke gevallen regelmatig gemeten worden.

Combinatie met pemetrexed

Bij patiënten met een licht tot matig ernstige nierinsufficiëntie die pemetrexed krijgen, moet de behandeling met meloxicam gedurende minstens 5 dagen voor, op de dag van, en gedurende minstens 2 dagen na de toediening van pemetrexed worden onderbroken (zie rubriek 4.5).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

De bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door bejaarden, vatbare of verzwakte personen, die daarom nauwlettend gevolgd moeten worden. Net als met andere NSAIDs is bijzondere aandacht vereist voor bejaarden, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak

verstoord zijn. Bij bejaarden is de frequentie van bijwerkingen door NSAIDs hoger, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforatie die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Meloxicam Viatris kan zoals alle andere NSAIDs de symptomen van een onderliggende infectie maskeren.

Het gebruik van Meloxicam Viatris kan zoals elk ander geneesmiddel dat de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandines inhibeert, de vruchtbaarheid bij vrouwen verstoren en is niet aanbevolen voor vrouwen die proberen om zwanger te worden. Vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die onderzoek ondergaan voor onvruchtbaarheid moeten overwegen om het meloxicamgebruik stop te zetten (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Meloxicam Viatris bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Meloxicam Viatris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties werd alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Risico's in verband met hyperkaliëmie:

Bepaalde geneesmiddelen of therapeutische categorieën kunnen hyperkaliëmie bevorderen: kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, remmers van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers), angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen, (laagmoleculairgewicht- of ongefractioneerde) heparines, ciclosporine, tacrolimus en trimethoprim.

Het optreden van hyperkaliëmie kan afhankelijk zijn van de aanwezigheid van daarmee samenhangende factoren.

Dit risico neemt toe wanneer de bovengenoemde geneesmiddelen samen met meloxicam worden toegediend.

Farmacodynamische interacties:

Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAIDs) en acetylsalicylzuur:

Combinatie (zie rubriek 4.4) met andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, inclusief acetylsalicylzuur ≥ 500 mg eenmalig of ≥ 3 g als totale dagelijkse hoeveelheid is niet aanbevolen. Toediening van verschillende NSAIDs tegelijk kan het risico van gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, via een synergistisch effect.

Corticosteroiden (bv. glucocorticoiden):

Gelijktijdig gebruik met corticosteroiden vereist toezicht vanwege het hogere risico op bloedingen of gastro-intestinale ulceratie.

Anticoagulantia of heparine:

Aanzienlijk verhoogd risico op bloeding, via inhibitie van de bloedplaatjes en schade aan gastroduodenale mucosa. NSAIDs kunnen de effecten van anticoagulantia versterken, zoals warfarine (zie rubriek 4.4), directe trombineremmers (bv. dabigatran) of factor Xa-remmers

(bv. apixaban). Gelijktijdig gebruik van NSAIDs en anticoagulantia of heparine in geriatricie of bij curatieve doses is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In de overige gevallen (bv. preventieve doses) van heparinegebruik is toezicht vereist vanwege het hogere risico op bloedingen.

Zorgvuldige opvolging van de INR is vereist als het onmogelijk is om een dergelijke combinatie te vermijden.

Trombolytica en geneesmiddelen tegen bloedplaatjes:

Verhoogd risico op bloeding, via inhibitie van de bloedplaatjes en schade aan de gastroduodenale mucosa.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI):

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding.

Diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten:

NSAIDs kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verzwakken. Bij sommige patiënten met een verstoorde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of bejaarde patiënten met verstoorde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonisten en stoffen die cyclo-oxygenase inhiberen, leiden tot een verdere aantasting van de nierfunctie, met mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk omkeerbaar is. De combinatie moet daarom voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatige tussenpozen (zie ook rubriek 4.4).

Andere antihypertensiva (bv. bètablokkers):

Het antihypertensieve effect van bètablokkers (door inhibitie van vaatverwijdende prostaglandinen) kan verzwakt worden.

Calcineurineremmers (bv. ciclosporine, tacrolimus):

De nefrotoxiciteit van calcineurineremmers kan versterkt worden door NSAIDs via de effecten die gemedieerd worden door de renale prostaglandinen. Bij een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie gemeten worden. Een zorgvuldige opvolging van de nierfunctie is aanbevolen, vooral bij bejaarden.

Deferasirox:

Concomiterende toediening van meloxicam en deferasirox kan het risico op gastro-intestinale bijwerkingen verhogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen gecombineerd worden.

Farmacokinetische interacties (effect van meloxicam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen):

Lithium:

Van NSAIDs is gemeld dat ze de bloedlithiumconcentratie verhogen (via een verminderde renale uitscheiding van lithium), en dat deze toxische waarden kan bereiken. Het gelijktijdige gebruik van lithium met andere NSAIDs is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als deze combinatie noodzakelijk lijkt, moet de plasmaconcentratie van lithium nauwlettend opgevolgd worden in de startfase, bij aanpassingen en de afbouw van de behandeling met Meloxicam Viatrix.

Methotrexaat:

NSAIDs kunnen de tubulaire uitscheiding verminderen van methotrexaat, waardoor de plasmaconcentratie van methotrexaat gaat stijgen. Daarom is voor patiënten op hoge methotrexaatdoseringen (meer dan 15 mg/week) gelijktijdig gebruik van NSAID niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Met het risico op een interactie tussen NSAID-preparaten en methotrexaat moet ook rekening gehouden worden bij patiënten op lage methotrexaatdoseringen, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. Als combinatietherapie echt noodzakelijk is, moeten het aantal bloedcellen en de nierfunctie gevolgd worden.

Voorzichtigheid is geboden als de NSAID en methotrexaat binnen de 3 dagen na elkaar worden toegediend, omdat de plasmaspiegel van methotrexaat kan stijgen en daarmee ook de toxiciteit.

Hoewel de farmacokinetiek van methotrexaat (15 mg/week) niet significant werd beïnvloed door gelijktijdige behandeling met meloxicam, moet er rekening mee gehouden worden dat de hematologische toxiciteit van methotrexaat versterkt kan worden door de behandeling met NSAIDs (zie eerder) (zie rubriek 4.8).

Pemetrexed:

Bij gelijktijdig gebruik van meloxicam en pemetrexed bij patiënten met een licht tot matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min.) moet de toediening van meloxicam gedurende 5 dagen voor, op de dag van, en gedurende 2 dagen na de toediening van pemetrexed worden onderbroken. Indien een combinatie van meloxicam en pemetrexed noodzakelijk is, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord, vooral op myelosuppressie en gastro-intestinale bijwerkingen. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 45 ml/min.) wordt gelijktijdige toediening van meloxicam en pemetrexed niet aanbevolen.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring 80 ml/min) kunnen doses van 15 mg meloxicam de eliminatie van pemetrexed verminderen en dientengevolge het optreden van bijwerkingen van pemetrexed verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer 15 mg meloxicam samen met pemetrexed wordt toegediend bij patiënten met een normale functie (creatinineklaring 80 ml/min).

Farmacokinetische interacties (effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van meloxicam):

Cholestyramine:

Cholestyramine versnelt de eliminatie van meloxicam door de enterohepatische circulatie te onderbreken, zodat de klaring van meloxicam met 50% stijgt en de halfwaardetijd met 13±3 uur wordt verkort. Deze interactie is klinisch significant.

Farmacokinetische interacties (effect van gelijktijdig gebruik van meloxicam met andere medicijnen op de farmacokinetiek):

Orale antidiabetica (sulfonylurea, nateglinide)

Meloxicam wordt geëlimineerd via het levermetabolisme, waarbij twee derde geëlimineerd wordt via de cytochroom (CYP) P450-enzymen (vooral CYP 2C9 en gedeeltelijk CYP 3A4) en een derde door andere mechanismen zoals peroxidase-oxidatie. Er moet rekening gehouden worden met mogelijke farmacokinetische interacties als meloxicam samen wordt toegediend met medicijnen waarvan bekend is dat ze CYP 2C9 en/of CYP 3A4 remmen of erdoor gemetaboliseerd worden. Er kunnen interacties via CYP 2C9 verwacht worden bij combinatie met medicijnen zoals orale antidiabetica (sulfonylurea, nateglinide), wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van die medicijnen en van meloxicam. Patiënten

die meloxicam samen gebruiken met sulfonylurea of nateglinide moeten van nabij gecontroleerd worden gezien het risico op hypoglykemie.

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties gedetecteerd tussen geneesmiddelen bij gelijktijdige toediening van antacida, cimetidine en digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of het embryo/de foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskramen en hartmisvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Verondersteld wordt dat het risico stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een hoger verlies van pre- en post-implantatie en tot embryo-foetale sterfte. Bovendien werd een stijging gemeld van de incidentie van uiteenlopende misvormingen, ook cardiovasculaire, bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve mag meloxicam niet worden toegediend tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk. Als meloxicam wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan meloxicam worden overwogen om antenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met meloxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven), die kan progresseren naar nierfalen met oligohydroamnios;

en de moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zich bij heel lage doses al kan voordoen;
- inhibitie van de baarmoedercontracties met vertraagde of verlengde bevalling als gevolg.

Daarom is meloxicam gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Hoewel er geen specifieke ervaring is voor meloxicam, is het bekend dat NSAIDs worden uitgescheiden in de moedermelk. Meloxicam is aangetroffen in de melk van zogende dieren. Toediening wordt daarom niet aangeraden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Meloxicam Viatris kan net als het gebruik van elk ander geneesmiddel dat de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine remt, de vruchtbaarheid bij vrouwen verstoren en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of bij wie de vruchtbaarheid wordt onderzocht, moet stopzetting van meloxicam worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar het effect op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Op basis van het farmacodynamische profiel en de gemelde bijwerkingen zal meloxicam waarschijnlijk geen of verwaarloosbare effecten hebben op deze vermogens. Wanneer echter visusstoornissen zoals wazig zien, duizeligheid, sufheid, draaiduizeligheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel optreden, is het raadzaam om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gegevens uit klinische proeven en epidemiologisch onderzoek wijzen erop dat gebruik van sommige NSAID (vooral bij hoge doses en voor langere duur) geassocieerd kunnen worden met een ietwat verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld als gevolg van behandeling met NSAID.

De vaakst waargenomen bijwerkingen treffen het maagdarmstelsel. Ulcus pepticum, perforatie of GI bloeding, soms fataal, vooral bij bejaarden, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, bloedbraken, stomatitis ulcerosa, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) werden gemeld na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Er zijn ernstige cutane bijwerkingen gemeld (SCAR's): Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4).

De hieronder aangegeven frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op overeenkomstige meldingen van bijwerkingen in 27 klinische onderzoeken met een behandelingsduur van ten minste 14 dagen. De informatie is gebaseerd op klinische proeven met 15197 patiënten die werden behandeld met dagelijkse orale doses van 7,5 of 15 mg meloxicam tabletten (of capsules) over een periode tot 1 jaar.

De bijwerkingen die aan het licht gekomen zijn in meldingen na toediening van het in de handel verkrijgbare product zijn ook opgenomen.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie met de volgende conventie:
Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$);
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

| |
|---|
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> |
|---|

Samenvatting van de productkenmerken

| | |
|---|---|
| Soms | Anemie |
| Zelden | Abnormaal aantal bloedcellen (inclusief differentiële telling van witte bloedcellen), leukopenie, trombocytopenie |
| Zeer zelden | Gevallen van agranulocytose werden gemeld (zie rubriek c) |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | |
| Soms | Andere allergische reacties dan anafylactische of anafylactoïde reacties |
| Niet bekend | Anafylactische reactie, anafylactoïde reacties |
| <i>Psychische stoornissen</i> | |
| Zelden | Veranderde stemming, nachtmerries |
| Niet bekend | Toestand van verwarring, desoriëntatie |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |
| Vaak | Hoofdpijn |
| Soms | Duizeligheid, slaperigheid |
| <i>Oogaandoeningen</i> | |
| Zelden | Visusstoornissen, inclusief troebel zicht, bindvliesontsteking |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | |
| Soms | Vertigo |
| Zelden | Tinnitus |
| <i>Hartaandoeningen</i> | |
| Zelden | Hartkloppingen |
| Niet bekend | Hartfalen is gemeld in combinatie met NSAID-behandeling |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| Soms | Bloeddrukverhoging (zie rubriek 4.4), opvliegers |
| Zeer zelden | Risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) |
| <i>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | |
| Zelden | Astma-aanvallen bij personen die allergisch zijn voor aspirine of andere NSAID's |
| <i>Maag-darmstelselaandoeningen</i> | |
| Zeer vaak | Gastro-intestinale stoornissen zoals |

| | |
|--|---|
| | dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, constipatie, winderigheid, diarree |
| Soms | Occulte of macroscopische gastro-intestinale bloeding*, stomatitis, gastritis, oprispingen |
| Zelden | Colitis, gastroduodenale ulcus, oesofagitis |
| Zeer zelden | Gastro-intestinale perforatie* |
| Niet bekend | Pancreatitis |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | |
| Soms | Leverfunctiestoornissen (bv. stijging in transaminasen of bilirubine) |
| Zeer zelden | Hepatitis |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | |
| Soms | Angio-oedeem, jeuk, uitslag |
| Zelden | Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, urticaria |
| Zeer zelden | Dermatitis bullosa, erythema multiforme |
| Niet bekend | Gevoeligheid voor licht, fixed drug eruption (zie rubriek 4.4) |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| Soms | Natrium- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.4 en 4.5), afwijkende nierfunctietests (stijging in serumcreatinine en/of serumureum) |
| Zeer zelden | Acuut functioneel nierfalen bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4) |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | |
| Niet bekend | Onvruchtbaarheid bij vrouwen, uitgestelde ovulatie |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | |
| Soms | Oedeem, inclusief oedeem van de onderste ledematen |

*Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie kunnen ernstig en potentieel fataal zijn, vooral bij bejaarden (zie rubriek 4.4).

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zeer zeldzame gevallen van agranulocytose zijn gemeld bij patiënten behandeld met meloxicam en andere potentieel myelotoxische farmaceutische producten (zie rubriek 4.5).

d) Bijwerkingen die nog niet zijn waargenomen voor dit product, maar waarvan in het algemeen wordt aangenomen dat ze zijn toe te schrijven aan andere producten in deze klasse

Organisch nierletsel dat waarschijnlijk leidt tot acuut nierfalen: zeer zeldzame gevallen van interstitiële nefritis, acute tubulaire necrose, nefrotisch syndroom en papillaire necrose zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen na acute overdosering met NSAIDs zijn gewoonlijk beperkt tot lethargie, sufheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn, die over het algemeen omkeerbaar zijn met ondersteunende verzorging. Gastro-intestinale bloedingen kunnen optreden. Ernstige vergiftiging kan leiden tot hypertensie, acuut nierfalen, leverdisfunctie, ademhalingsdepressie, coma, convulsies, cardiovasculaire collaps en hartstilstand. Anafylactoïde reacties zijn gemeld bij therapeutische inname van NSAIDs en kunnen ook optreden bij een overdosis.

De patiënten moeten symptomatische en ondersteunende verzorging krijgen na overdosering met NSAIDs. De versnelde eliminatie van meloxicam met 4 g oraal toegediend cholestyramine drie keer per dag bleek werkzaam te zijn in een klinische proef.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en antireumatische producten, niet-steroïden, oxicams, ATC-code: M01AC06.

Meloxicam is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) van de oxicamfamilie, met anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen.

Werkingsmechanisme

De anti-inflammatoire activiteit van meloxicam is bewezen in klassieke ontstekingsmodellen. Net als met andere NSAIDs blijft het precieze werkingsmechanisme onbekend. Er is echter ten minste één werkingsmechanisme gemeenschappelijk aan alle NSAIDs (ook meloxicam): inhibitie van de biosynthese van prostaglandinen, bekende ontstekingsmediatoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Meloxicam wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, wat weerspiegeld wordt door een hoge absolute biobeschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening (capsule). Van de tabletten, de orale suspensie en capsules werd de bio-equivalentie aangetoond.

Na eenmalige toediening van meloxicam werden de mediane plasmaconcentratiepieken bereikt binnen 2 uur voor de suspensie en binnen 5-6 uur voor de vaste orale toedieningsvormen (capsules en tabletten).

Bij herhaaldelijke toediening werd de evenwichtstoestand bereikt binnen 3 tot 5 dagen. Toediening eenmaal per dag leidt tot gemiddelde plasmaconcentraties met een vrij kleine fluctuatie tussen piek en dal in een bereik van respectievelijk 0,4-1,0 µg/ml voor de dosis van 7,5 mg en 0,8-2,0 µg/ml voor de dosis van 15 mg (respectieve C_{min} en C_{max} bij evenwichtstoestand). De gemiddelde maximale concentratiepiek van meloxicam bij evenwicht wordt bereikt binnen vijf tot zes uur voor respectievelijk de tablet, de capsule en de orale suspensie. Bij continue behandelingen gedurende periodes van meer dan één jaar worden vergelijkbare geneesmiddelconcentraties bereikt als die wanneer de evenwichtstoestand voor het eerst wordt bereikt. De mate van absorptie van meloxicam verandert na orale toediening niet door gelijktijdige voedselinname of het gebruik van anorganische antacida.

Distributie

Meloxicam bindt zeer sterk aan plasmaproteïnen, voornamelijk albumine (99%). Meloxicam dringt in het synoviale vocht en bereikt daar concentraties die ongeveer de helft bedragen van die in het plasma. Het distributievolume is laag: d.w.z. ongeveer 11 liter na *i.m.* of *i.v.* toediening en vertoont een interindividuele variatie van 7 tot 20%. Het distributievolume na toediening van meerdere orale doses meloxicam (7,5 tot 15 mg) is ongeveer 16 l met variatiecoëfficiënten van 11 tot 32%.

Biotransformatie

Meloxicam ondergaat een uitgebreide biotransformatie in de lever. Vier verschillende metabolieten van meloxicam zijn teruggevonden in de urine, en ze zijn allemaal farmacodynamisch inactief. De voornaamste metaboliet, 5'-carboxymeloxicam (60% van de dosis), wordt gevormd door oxidatie van de intermediaire metaboliet 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook wordt uitgescheiden, zij het in mindere mate (9% van de dosis). *In vitro* onderzoek wijst erop dat CYP 2C9 een belangrijke rol speelt in dit metabolisme, met een kleine bijdrage van het isozym CYP 3A4. De peroxidaseactiviteit van de patiënt is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de andere twee metabolieten, die respectievelijk 16% en 4% uitmaken van de toegediende dosis.

Eliminatie

Meloxicam wordt overwegend uitgescheiden in de vorm van metabolieten en in gelijke concentraties in de urine en de feces. Minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces, terwijl slechts sporen van de moederverbinding worden uitgescheiden in de urine.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd varieert van 13 tot 25 uur na orale, *i.m.* en *i.v.* toediening. De totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 7-12 ml/min. na orale, intraveneuze of rectale toediening van enkelvoudige doses.

Lineariteit/non-lineariteit

Meloxicam vertoont een lineaire farmacokinetiek in het therapeutische dosisbereik van 7,5 mg en 15 mg na orale of intramusculaire toediening.

Speciale populaties

Lever-/nierinsufficiëntie:

Noch lever-, noch lichte tot matige nierinsufficiëntie hebben een sterk effect op de farmacokinetiek van meloxicam. Proefpersonen met een matige nierinsufficiëntie hadden een significant hogere totale geneesmiddelklaring. Er wordt een lagere eiwitbinding

waargenomen bij patiënten met terminaal nierfalen. Bij terminaal nierfalen kan de stijging in het distributievolume leiden tot hogere concentraties aan vrij meloxicam, en een dagelijkse dosis van 7,5 mg mag niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten:

Bij oudere mannelijke proefpersonen waren de farmacokinetische parameters vergelijkbaar met die bij jonge mannelijke proefpersonen. Oudere vrouwelijke patiënten vertoonden een hogere AUC-waarde en een langere eliminatiehalfwaardetijd dan jongere proefpersonen van beide geslachten. De gemiddelde plasmaklaring bij evenwicht bij bejaarde proefpersonen was iets lager dan die gemeld voor jongere proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische profiel van meloxicam is in preklinische studies gelijk gebleken aan dat van NSAIDs: gastro-intestinale ulcera en erosie, renale papillaire necrose bij hoge doses tijdens chronische toediening in twee diersoorten.

Uit orale reproductiestudies met meloxicam bij ratten is gebleken dat het aantal ovulaties daalt en de implantatie wordt geïnhibeerd en dat er embryotoxische effecten zijn (stijging van resorptie) bij maternaal toxische dosisconcentraties van 1 mg/kg en hoger. Studies van de toxiciteit voor de reproductie bij ratten en konijnen hebben geen teratogeniciteit vertoond tot orale doses van 4 mg/kg bij ratten en 80 mg/kg bij konijnen.

De betreffende dosisconcentraties overschreden de klinische dosis (7,5 tot 15 mg) met een factor 10 tot 5 naar dosering in mg/kg (persoon van 75 kg). Er zijn foetotoxische effecten beschreven aan het einde van de dracht, die gemeenschappelijk zijn voor alle prostaglandinesyntheseremmers. Er zijn geen aanwijzingen gevonden van enig mutageen effect, noch *in vitro* noch *in vivo*. Er is geen carcinogeen risico gebleken bij ratten en muizen bij doses die veel hoger liggen dan de klinisch gebruikte doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, microkristallijne
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Natriumcitraat
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PVdC en hard getemperde aluminiumfolie.
Dozen van 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 of 1000 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix GX
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Meloxicam Viatrix 7,5 mg tabletten: BE301104
Meloxicam Viatrix 15 mg tabletten: BE301113

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/08/2007
Datum van laatste verlenging: 06/01/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2023