

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU PRODUIT

Meloxicam EG 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Meloxicam EG 15 mg comprimés:
Chaque comprimé contient: 15 mg de méloxicam

Excipients à effet notable:
Les comprimés de 15 mg contiennent 81,70 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé jaune clair et plat à bord biseauté, avec une barre de cassure centrale d'un côté et une surface pleine de l'autre côté

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique de courte durée des exacerbations de l'ostéoarthrose.
- Traitement symptomatique de longue durée de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Par voie orale.

Pour le comprimé de 15 mg

Exacerbations d'ostéoarthrose: 7,5 mg/jour (un demi-comprimé 15 mg). Si besoin, en l'absence d'amélioration, la posologie peut être augmentée à 15 mg/jour (un comprimé de 15 mg).

Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante: 15 mg/jour (un comprimé de 15 mg).
(Voir également "groupe de patients particuliers").

En fonction de la réponse thérapeutique, la dose peut être réduite à 7,5 mg/jour (un demi- comprimé de 15 mg).

NE PAS DEPASSER LA DOSE DE 15 MG PAR JOUR

La dose quotidienne totale doit être prise en une seule fois avec de l'eau ou un autre liquide au cours d'un repas.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4)

Le besoin de soulagement symptomatique et de réaction au traitement du patient doit être régulièrement réévalué, tout particulièrement chez les patients souffrant d'ostéoarthrite.

Groupes de patients particuliers

Sujets âgés et patients présentant un risque accru de réactions indésirables (voir rubrique 5.2):

La dose recommandée en traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante chez le sujet âgé est de 7,5 mg par jour. Chez les patients présentant un risque accru de réactions indésirables, le traitement devra débiter à la posologie de 7,5 mg par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2):

Chez l'insuffisant rénal dialysé, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min). (Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère non dialysée, voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2):

Aucune réduction de posologie est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique:

Meloxicam EG 15 mg ne sera pas administré chez les enfants de moins de 16 ans.

Ce médicament existe sous d'autres dosages qui peuvent être plus appropriés.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne peut pas être administré dans les cas suivants:

- troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)
- enfants et adolescents de moins de 16 ans;
- hypersensibilité au méloxicam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que AINS, AAS (acide acétylsalicylique). Le méloxicam ne doit pas être prescrit aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème angio-neurotique ou d'urticaire après administration d'AAS ou d'autres AINS.
- antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale associée à un traitement précédent par AINS.
- cas évolutifs ou antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération prouvée).
- insuffisance hépatique sévère;
- insuffisance rénale sévère non dialysée;
- saignements gastro-intestinaux, antécédent d'hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles hémorragiques;
- insuffisance cardiaque sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Il convient de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée si l'effet thérapeutique s'avère insuffisant et de ne pas ajouter d'autre AINS au schéma thérapeutique, car cela pourrait

augmenter la toxicité sans que les bénéfices thérapeutiques n'aient été établis. L'utilisation concomitante de méloxicam d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

Le méloxicam n'a pas d'effet immédiat; dès lors, il ne convient pas pour soulager les patients qui présentent une douleur aiguë.

En l'absence d'amélioration après quelques jours, les bénéfices cliniques du traitement seront réévalués.

Il convient d'abord de vérifier si le patient a eu des antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcères gastroduodénaux avant d'instaurer le traitement par méloxicam. Chez les patients traités par méloxicam et présentant des antécédents de ce type, il faut surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récives.

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies gastro-intestinales, des ulcérations ou des perforations (qui peuvent être fatales) ont été rapportées sous tous les AINS à n'importe quel moment au cours du traitement, avec ou sans signes d'alerte, que les patients aient eu ou non des antécédents de troubles gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose d'AINS utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement associé, protecteur de la muqueuse (par exemple, le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement avec de faibles doses d'AAS ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme l'héparine utilisée dans le cadre d'un traitement curatif ou en gériatrie, les corticostéroïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique administré à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g en prise unique ou ≥ 3 g au total par jour)(voir rubrique 4.5), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires (voir rubrique 4.5).

En cas de survenue d'hémorragies ou d'ulcères gastro-intestinaux chez un patient recevant du méloxicam, le traitement devra être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de ces pathologies (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents d'affections gastro-intestinales doivent être surveillés pour toute apparition de troubles digestifs, en particulier d'hémorragies gastro-intestinales.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par AINS.

Il est recommandé de surveiller la tension artérielle des patients à risque, au départ, et surtout pendant la phase d'instauration du traitement par méloxicam.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, dont le méloxicam (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique, et/ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées/ réactions d'hypersensibilité sévères

L'apparition éventuelle de sévères réactions cutanées et de réactions d'hypersensibilité graves mettant en jeu le pronostic vital (p.ex. des réactions anaphylactiques), est un phénomène connu des AINS, y compris les oxicams (voir rubrique 4.8).

Lors de l'utilisation du méloxicam, des réactions cutanées mortellement graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées.

Les patients doivent être mis au courant des signes et symptômes et étroitement surveillés quant aux réactions cutanées. Le risque de survenue du SSJ ou de la NET est le plus élevé dans les premières semaines du traitement.

Si des symptômes ou des signes du SSJ ou de la NET (p. ex. éruption cutanée progressive souvent accompagnée de vésicules ou de lésions de la muqueuse) ou tout autre signe d'hypersensibilité sont présents, le traitement par méloxicam doit être arrêté.

Les meilleurs résultats d'un traitement du SSJ et de la NET s'obtiennent grâce à un diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat de tout médicament pouvant être responsable. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Lors de l'utilisation de méloxicam, si le patient a développé le SSJ ou une NET, le traitement par méloxicam ne sera repris en aucun cas.

Des cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) ont été rapportés avec le méloxicam. Le méloxicam ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté un EPF dû au méloxicam. Une réactivité croisée potentielle peut se produire avec d'autres oxicams.

Paramètres des fonctions hépatique et rénale

Comme avec la plupart des AINS, une élévation occasionnelle des concentrations sériques de transaminases, de bilirubine ou d'autres paramètres de la fonction hépatique, ainsi qu'une élévation de la concentration sérique de créatinine et d'azote uréique sanguin et d'autres anomalies des résultats de laboratoires ont été signalées. La majorité des cas signalés concernaient des anomalies légères et transitoires. Si de telles anomalies s'avèrent intenses ou persistent dans le temps, il convient d'arrêter le traitement par méloxicam et d'entreprendre des examens appropriés.

Décompensation rénale fonctionnelle

Par l'inhibition de l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales, les AINS peuvent induire une décompensation rénale à cause de la diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est en rapport avec la dose. Au début du traitement ou après une augmentation de la dose, un

contrôle méticuleux de la diurèse et de la fonction rénale est recommandé chez les patients présentant les facteurs de risques suivants:

- Personnes âgées
- Traitements concomitants tels que inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5).
- Hypovolémie (quelle qu'en soit l'origine)
- Décompensation cardiaque congestive
- Décompensation rénale
- Syndrome néphrotique
- Néphropathie du Lupus
- Dysfonction hépatique grave (albumine sérique < 25 g/l ou Child-Pugh score \geq 10)

Dans de rares situations, les AINS peuvent entraîner une néphrite interstitielle, une glomérulonéphrite, une nécrose médullaire rénale ou un syndrome néphrotique.

La dose de méloxicam administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse ne dépassera pas les 7,5 mg. Aucune réduction de la posologie ne s'impose chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. dont la clairance de la créatinine est supérieure à 25 ml/min).

Rétention sodique, potassique et hydrique

Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peuvent être observées avec les AINS. De plus, une diminution de l'effet hypotenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5). Par conséquent, œdème, insuffisance cardiaque ou hypertension peuvent précipiter ou exacerber chez des patients susceptibles. C'est pourquoi une surveillance clinique est nécessaire chez des patients à risque. (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie peut être provoquée par le diabète ou un traitement concomitant augmentant le taux de potassium (voir rubrique 4.5). Dans de tels cas, il convient de contrôler régulièrement les valeurs en potassium.

Autres avertissements et précautions

Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles et affaiblis, qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées. Les sujets âgés présentent un risque accru de réactions indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubriques 4.2 et 4.8). Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.

Comme tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase / prostaglandine synthèse, l'utilisation de méloxicam peut altérer la fécondité et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant (voir rubrique 4.6). Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou chez lesquelles on recherche une cause de stérilité, l'arrêt du traitement par méloxicam doit être envisagé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction ont uniquement été réalisées chez l'adulte.

Interactions pharmacodynamiques:

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les salicylés (acide acétylsalicylique \geq 3g/j) et les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2.

L'administration de plusieurs AINS à la fois peut accroître le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales, par effet synergétique. L'administration simultanée de méloxicam et d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique administré à des doses anti-inflammatoires (\geq 1g en prise unique ou \geq 3g au total par jour n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Corticostéroïdes (p. ex. glucocorticoïdes):

L'utilisation concomitante de corticostéroïdes doit se faire avec prudence du fait du risque accru de saignements ou d'ulcérations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants ou héparine administrée en gériatrie ou à des doses curatives:

Risque considérablement accru d'hémorragies par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée en gériatrie ou à des doses curatives n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les autres contextes d'utilisation de l'héparine, la prudence s'impose du fait d'un risque accru d'hémorragie. Une surveillance étroite de l'INR est recommandée si l'association ne peut être évitée.

Thrombolytiques et antiagrégants plaquettaires:

Risque accru d'hémorragies (voir rubrique 4.4), par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS):

Risque accru d'hémorragies gastro-intestinales.

Diurétiques, inhibiteurs de l'ECA et Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II:

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale compromise (par ex. les patients avec des symptômes de déshydratation ou des personnes âgées présentant une fonction rénale compromise), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II et de produits inhibiteurs des cyclo-oxygénases peut continuer à altérer la fonction rénale et conduire notamment à une éventuelle décompensation rénale aiguë, d'habitude réversible. Dès lors, la plus grande prudence est de rigueur lors de l'administration simultanée de ces produits, en particulier chez les personnes âgées. Les patients seront suffisamment hydratés et la fonction rénale contrôlée au début du traitement concomitant et régulièrement après (voir rubrique 4.4).

Autres agents antihypertenseurs (par ex. les bêtabloquants)

Une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur).

Inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. ciclosporine, tacrolimus):

Les AINS peuvent accroître la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine par le biais d'effets dépendant des prostaglandines. En cas d'association, la fonction rénale doit être méticuleusement surveillée, en particulier chez le sujet âgé.

Dispositifs intra-utérins:

Les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

Une diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins, liée aux traitements par AINS nécessite toutefois d'être confirmée.

Interactions pharmacocinétiques: effet du méloxicam sur la pharmacocinétique des autres médicaments:

Lithium:

Il a été signalé que les AINS augmentent la lithiémie par inhibition de l'excrétion rénale de lithium, qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithiémie est nécessaire lors de l'initiation, des adaptations et de l'arrêt du traitement par méloxicam.

Méthotrexate:

Les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration simultanée d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (voir rubrique 4.4).

Le risque d'une interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale. Si une association s'avère indispensable, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale est nécessaire. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque d'augmentation de la toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate.

Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir ci-dessus); (voir rubrique 4.8).

Interactions pharmacocinétiques: effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam:

Colestyramine:

La colestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entérohépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50% et une diminution de la demi-vie à 13 heures \pm 3. Cette interaction présente une significativité clinique.

Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine ou la digoxine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter la grossesse et/ou le développement embryofœtal. Des données d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque d'avortement spontané, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est augmenté de moins de 1%, jusqu'à approximativement 1,5 %. Le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a montré une augmentation de la perte pré- et post-implantation et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de divers malformations, incluant des malformations cardiovasculaires ont été rapportées chez l'animal traité par des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période de l'organogénèse.

À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation du méloxicam peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, il y a eu des rapports de constriction du canal artériel après le traitement au cours du deuxième trimestre ; la plupart des cas disparaissaient après l'arrêt du traitement. Pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, le méloxicam doit donc être évité, sauf nécessité absolue. Si le méloxicam est utilisé chez une femme qui tente de concevoir un enfant, ou pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse, il le sera à la dose la plus faible possible et pendant une durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au méloxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine de gestation. Le traitement par méloxicam doit être arrêté si une oligohydramnios ou une constriction du canal artériel est détectée.

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- des effets toxiques cardio-pulmonaires (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire),
- des dysfonctionnements rénaux (voir ci-dessus)
la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse à :
- une possible prolongation du temps de saignement, un effet antiagrégant, pouvant survenir même à très faible dose,
- une inhibition des contractions utérines entraînant une prolongation ou un retard du travail.

Par conséquent, le méloxicam est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Allaitement

Aucune expérience particulière n'est connue avec le méloxicam mais on sait que les AINS passent dans le lait maternel. Par conséquent, l'administration n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Description générale:

Les études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

Les événements indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux, une perforation ou des hémorragies gastro-intestinales parfois fatales, en particulier chez les patients âgés, peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Des cas de nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématomérose, stomatite ulcéreuse, poussées de colite et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été signalés après l'administration. Moins fréquemment, des cas de gastrite ont été observés.

Les fréquences rapportées plus bas sont basées sur les taux de survenue dans 27 essais cliniques impliquant une durée de traitement minimale de 14 jours. Les données sont issues des essais cliniques réalisés sur 15 197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à un an. Les effets indésirables observés chez des patients traités suite à la mise sur le marché du produit sont également mentionnés.

Les événements indésirables ont été classés en fonction des fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

b) Tableau des effets indésirables:

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: anémie

Rare: anomalies de la numération globulaire (y compris de la formule leucocytaire), leucopénie; thrombocytopénie

Très rare: des cas d'agranulocytose (voir rubrique c)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: réactions allergiques autres que les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes

Fréquence indéterminée: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections psychiatriques

Rare: modifications de l'humeur, insomnie, cauchemars

Fréquence indéterminée: confusion, désorientation

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées

Peu fréquent: étourdissement, somnolence

Affections oculaires

Rare: troubles de la vue, notamment vision floue, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: vertige

Rare: acouphène

Affections cardiaques

Rare: palpitations

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été signalés en association avec les AINS.

Affections vasculaires

Peu fréquent: augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4), bouffées vasomotrices, événements thromboemboliques cardiovasculaires, événements thromboemboliques cérébrovasculaires

Fréquence indéterminée: thrombose veineuse périphérique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare: asthme chez certains patients allergiques à l'AAS ou à d'autres AINS.

Fréquence indéterminée: éosinophilie pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhées, perte de sang gastro-intestinale minime, pouvant causer des anémies dans de très rares cas.

Peu fréquent: hémorragie gastro-intestinale occulte ou macroscopique, stomatite, gastrite, éructations.

Rare: ulcères gastro-intestinaux, œsophagite, colite

Très rare: perforations gastro-intestinales

Fréquence indéterminée: pancréatite

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales peuvent survenir, être sévères et potentiellement fatales, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4.).

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: trouble fonctionnel hépatique (p.ex. élévation des concentrations de transaminases ou de bilirubine)

Très rare: hépatite

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent: angio-œdème, prurit, rash

Rare: urticaire; des réactions indésirables cutanées graves (SCAR): Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées (voir rubrique 4.4)

Très rare: dermatite bulleuse, érythème polymorphe

Fréquence indéterminée: photosensibilité, érythème pigmenté fixe (voir rubrique 4.4)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: Rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), anomalies des tests évaluant la fonction rénale (élévation des concentrations sériques de créatinine et/ou d'urée)

Très rare: Décompensation rénale aiguë, en particulier chez les patients à risque (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: Œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

c) Informations concernant des effets indésirables individuels graves et/ou fréquents:

Des cas très rares d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par méloxicam et d'autres médicaments potentiellement myélotoxiques (voir rubrique 4.5).

d) Effets indésirables non observés en rapport avec le produit, mais en général dus à d'autres composants de cette classe:

Lésion rénale organique, probablement entraînant une décompensation rénale aiguë: des cas très rares de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique et de nécrose papillaire ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou e-mail : adr@afmps.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage aigu aux AINS sont d'habitude limités à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques, généralement réversibles avec un traitement adapté. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Une intoxication sévère peut conduire à une hypertension, une décompensation rénale aiguë, une atteinte hépatique, une détresse respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées au cours de traitements thérapeutiques par AINS et peuvent être la suite d'un surdosage.

Les patients doivent recevoir un traitement et après-soin symptomatique après un surdosage aux AINS. Un essai clinique a montré que la prise de 4 gramme de colestyramine trois fois par jour accélère l'élimination du méloxicam.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Oxicams
Code ATC: M01AC06.

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

L'activité anti-inflammatoire du méloxicam a été démontrée dans des modèles classiques d'inflammation. Comme avec les autres AINS, son mécanisme d'action précis reste inconnu. Cependant, il existe au moins un mode d'action commun à tous les AINS (y compris le méloxicam): l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, médiateurs connus des réactions inflammatoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, ce qui se traduit par une biodisponibilité absolue élevée de 89 % après administration orale (sous forme de gélule). La bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable.

Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).

Après administration de doses répétées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Une administration quotidienne unique entraîne des concentrations plasmatiques du médicament variant entre 0,4 à 1,0 µg/ml pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 µg/ml pour une dose de 15 mg (valeurs des C_{min} et C_{max} à l'état d'équilibre), avec une amplitude relativement faible des valeurs maximales et minimales. Les concentrations plasmatiques maximales du méloxicam à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. Lors de traitements en continu sur des périodes de plus d'un an, les concentrations plasmatiques sont comparables à celles

observées à l'état d'équilibre lors de l'initiation du traitement. L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration concomitante d'un repas.

Distribution

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99 %). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique.

Le volume de distribution est faible, de 11 litres en moyenne. Les variations interindividuelles sont de l'ordre de 30 à 40 %.

Biotransformation

Le méloxicam est métabolisé de façon intense au niveau hépatique. Quatre métabolites différents du méloxicam, tous pharmacodynamiquement inactifs, ont été identifiés dans l'urine. Le métabolite principal, le 5'-carboxyméloxicam (correspondant à 60 % de la dose) est formé par oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthylméloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (correspondant à 9 % de la dose). Des études in vitro suggèrent que le CYP2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP3A4. L'activité peroxydase est probablement à l'origine des deux autres métabolites, qui correspondent respectivement à 16 et 4 % de la dose administrée.

Élimination

Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5 % de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces, tandis que seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines. La demi-vie moyenne d'élimination est de l'ordre de 20 heures. La clairance plasmatique totale est de 8 mL/min en moyenne.

Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam sont linéaires entre les doses thérapeutiques de 7,5 à 15 mg après administration par voie orale ou intramusculaire.

Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale:

Une insuffisance hépatique ou rénale à un stade léger à modéré n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Dans les cas de décompensation rénale sévère, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam. La dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée dans ce cas (voir rubrique 4.2).

Patients âgés:

La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique du méloxicam observé lors des études précliniques est identique à celui des autres AINS: ulcérations et érosions gastro-intestinales, nécrose des papilles rénales à doses élevées lors de l'administration chronique dans deux espèces animales.

Des études de reproduction chez le rat sous méloxicam par voie orale ont montré une diminution de l'ovulation, une diminution des implantations, et des effets embryotoxiques (augmentation de la résorption) à dose maternotoxique de 1 mg/kg/jour et plus. Des études toxicologiques de reproduction chez le rat et le lapin ne montrent aucun effet tératogène à des doses orales entre 4 mg/kg chez le rat et 80 mg/kg chez le lapin.

Les doses concernées dépassent les doses cliniques (7,5-15 mg) d'un facteur 10 à 5 sur une base posologique mg/kg (pour une personne de 75 kg).
Des effets foetotoxiques à la fin de la gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été décrits. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests in vitro et in vivo.
Le méloxicam ne s'est montré carcinogène ni chez le rat, ni chez la souris, à des doses nettement supérieures à celles utilisées en clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Amidon pré-gélatinisé
Amidon de maïs
Citrates sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 ou 1000 comprimés sous plaquettes en PVC/PVCD/Aluminium

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Meloxicam EG 15 mg comprimés: BE295075

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21/05/2007

Date de renouvellement de l'autorisation: 04/11/2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2023