

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meloxicam EG 15 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meloxicam EG 15 mg tabletten:
Elke tablet bevat: 15 mg meloxicam

Hulpstof met bekend effect:
15 mg tabletten bevatten 81,70 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Lichtgele, vlak afgeschuinde tablet met een centrale breukstreep aan één zijde, en vlak aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrosi.
- Langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis of ankyloserende spondylitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Exacerbaties van osteoartrosi: 7,5 mg/dag (een halve tablet 15 mg). Indien noodzakelijk, kan bij het uitblijven van verbetering, de dosis worden verhoogd tot 15 mg/dag (één tablet van 15 mg).

Rheumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis: 15 mg/dag (één 15 mg tablet).
(Zie ook "speciale patiëntgroepen").

Afhankelijk van de therapeutische respons mag de dosering worden teruggebracht tot 7,5 mg/dag (een halve tablet van 15 mg).

DE DOSIS VAN 15 MG PER DAG NIET OVERSCHRIJDEN.

De totale dagelijkse dosis dient in één keer ingenomen te worden met water of een andere vloeistof, tijdens de maaltijd.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

De behoefte van de patiënt aan verzachting van de symptomen en reactie op de behandeling dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld, vooral bij patiënten met osteoartritis.

Speciale patiëntgroepen

Oudere patiënten en patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen (zie rubriek 5.2):

De aanbevolen dosering voor langdurige behandeling van reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis bij oudere patiënten is 7,5 mg per dag. Bij patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen zou de behandeling moeten beginnen met 7,5 mg per dag (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Bij dialyse-patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis van 7,5 mg per dag niet overschreden worden.

Geen doseringsaanpassing is nodig bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie (d.w.z. patiënten met een creatinineklaring groter dan 25 ml/min). (Voor patiënten met niet gedialyseerde ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie (Voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten:

Meloxicam EG 15 mg mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 16 jaar.

Dit geneesmiddel bestaat in andere doseringen die meer geschikt kunnen zijn.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt 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 gelijksoortige werking, bijv. NSAID's en acetylsalicylzuur. Meloxicam niet voorschrijven aan patiënten die verschijnselen hebben vertoond van astma, nasale poliepen, angioneurotisch oedeem of urticaria als gevolg van inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID's;
- een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie gerelateerd aan een voorgaande behandeling met NSAID's;
- actieve of voorgeschiedenis van terugkerende peptische zweren/bloedingen (twee of meer periodes van aangetoonde zweren of bloedingen);
- ernstig verminderde leverfunctie;
- ernstige nierinsufficiëntie die niet gedialyseerd wordt;
- gastro-intestinale bloeding, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen;
- ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire effecten hieronder).

Bij onvoldoende therapeutisch effect mag de aanbevolen maximale dosering per dag niet overschreden worden en mag de behandeling niet uitgebreid worden met een extra NSAID, omdat hierdoor de

toxiciteit kan toenemen, terwijl het therapeutisch voordeel ervan niet is aangetoond. Het gelijktijdige gebruik van meloxicam en NSAID's, inclusief cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren, dient vermeden te worden.

Meloxicam begint niet onmiddellijk te werken. Daarmee dient rekening gehouden te worden wanneer een snelle verlichting van de pijn vereist is.

Indien na enkele dagen nog geen verbetering optreedt, dient het klinische voordeel van de behandeling te worden heroverwogen.

Er moet eerst worden gekeken of in de voorgeschiedenis van de patiënt sprake is van oesophagitis, gastritis en/of peptische zweren 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

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld met alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder voorafgaande symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties is groter bij toenemende NSAID-doses, bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren, vooral als deze gecompliceerd wordt door een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met een zo laag mogelijke dosering. Combinatietherapie met beschermende middelen (zoals misoprostol of protonpompremmers) dient overwogen te worden voor deze patiënten, alsook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het risico op gastro-intestinale bijwerkingen kunnen vergroten, nodig hebben (zie hieronder en 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in de beginfase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op ulceraties of bloedingen kunnen verhogen, zoals heparine als curatieve behandeling of toegediend in de geriatrie, orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, inclusief acetylsalicylzuur toegediend in anti-inflammatoire doseringen (≥ 1 g bij enkelvoudige inname of ≥ 3 g als totale dagelijkse hoeveelheid) (zie rubriek 4.5), selectieve serotonineheropname-inhibitoren of plaatjesaggregatieremmers (zie rubriek 4.5).

Wanneer bij patiënten die meloxicam toegediend krijgen, gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

NSAID's dienen met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat deze aandoeningen kunnen verslechteren (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gastro-intestinale symptomen of met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen dienen te worden gecontroleerd op spijsverteringsstoornissen, vooral op gastro-intestinale bloedingen.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of milde tot gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden, aangezien vochtretentie en oedeem is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Bij risicopatiënten wordt klinische controle van de bloeddruk aanbevolen, in het bijzonder tijdens de start van de behandeling met meloxicam.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's inclusief meloxicam (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor meloxicam.

Patiënten met hypertensie, die niet onder controle is, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met meloxicam na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Ernstige huidreacties/ overgevoelighedsreacties

Het is bekend dat ernstige huidreacties en levensbedreigende overgevoelighedsreacties (bijv. anafylactische reacties) kunnen optreden bij het gebruik van NSAID's, inclusief die uit de oxicamgroep (zie rubriek 4.8).

Bij gebruik van meloxicam werden levensbedreigende huidreacties, zoals dermatitis exfoliativa, stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gerapporteerd.

Patiënten dienen op de hoogte gesteld te worden van de tekenen en symptomen en van nabij te worden gevolgd voor huidreacties. Het risico op het optreden van SJS of TEN is het grootst binnen de eerste weken van de behandeling.

Als er symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of slijmvliesletsels) of eender welk teken van overgevoeligheid aanwezig zijn, moet de behandeling met meloxicam stopgezet worden.

De beste resultaten van een behandeling van SJS en TEN worden verkregen bij een vroegtijdige diagnose en onmiddellijke stopzetting van het hiervoor vermoedelijk verantwoordelijke geneesmiddel. Een vroegtijdige stopzetting wordt geassocieerd met een betere prognose.

Als de patiënt bij gebruik van meloxicam SJS of TEN heeft ontwikkeld, mag de behandeling met meloxicam bij deze patiënt niet op eender welk moment terug opgestart worden.

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 de lever- en nierfunctie

Zoals bij de meeste NSAID's wordt soms in het serum een verhoging van de transaminasen, een toename van serumbilirubine of van andere parameters van de leverfunctie, evenals een toename van serumcreatinine en bloedureumstikstof of een verstoring van andere laboratoriumparameters waargenomen. Over het algemeen gaat het om kleine en voorbijgaande afwijkingen. Als de afwijking groot is of lang blijft bestaan, dient de behandeling met meloxicam gestaakt en aanvullend onderzoek gedaan te worden.

Functioneel nierfalen

Door remming van het vasodilerende effect van de renale prostaglandinen kunnen NSAID's functioneel nierfalen induceren door de vermindering van de glomerulaire filtratie. Deze bijwerking is dosisafhankelijk. In het begin van de behandeling of na een dosisverhoging is nauwgezette controle van de diurese en nierfunctie aanbevolen bij patiënten met de volgende risico-factoren:

- Bejaarden
- Gelijkijdige behandelingen zoals ACE-remmers, angiotensine-II antagonisten, sartanen, diuretica (zie rubriek 4.5)
- Hypovolemie (om welke oorzaak ook)

Samenvatting van de productkenmerken

- Congestief hartfalen
- Nierfalen
- Nefrotisch syndroom
- Lupus nefropathie
- Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score \geq 10)

In zeldzame gevallen kunnen NSAID's leiden tot het ontstaan van interstitiële nefritis, glomerulonefritis, medullaire renale necrose of een nefrotisch syndroom.

Bij dialysepatiënten met ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis van 7,5 mg per dag niet overschreden worden. Geen doseringsaanpassing is nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (d.w.z. patiënten met een creatinineklaring groter dan 25 ml/min).

Natrium-, kalium- en waterretentie

Inductie van natrium-, kalium- en waterretentie en interferentie met de natriumdiuretische werking van diuretica kunnen voorkomen bij het gebruik van NSAID's. Verder kan een afname van het antihypertensief effect van antihypertensiva optreden (zie rubriek 4.5). Bijgevolg kan oedeem, hartfalen of hypertensie versneld optreden of verslechteren bij gevoelige patiënten. Klinisch toezicht is daarom noodzakelijk voor risicopatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan bevorderd worden door suikerziekte of een gelijktijdige behandeling die de kaliumspiegel verhoogt (zie rubriek 4.5). In deze gevallen dienen de kaliumwaarden regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door oudere, kwetsbare en verzwakte patiënten bij wie extra oplettendheid is geboden. Evenals met andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak verminderd zijn. Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen bij gebruik van NSAID's, vooral van gastro-intestinale bloedingen en perforaties, welke fataal kunnen zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Meloxicam kan, zoals bij alle andere NSAID's, de symptomen van een onderliggende infectieuze aandoening maskeren.

Zoals bij andere geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase / prostaglandinesynthese remmen, kan het gebruik van meloxicam de vruchtbaarheid verminderen en wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6). Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te raken of die een onderzoek ondergaan naar onvruchtbaarheid, moet het staken van meloxicam overwogen worden.

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel 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

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Farmacodynamische interacties:

Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief salicylaten (acetylsalicylzuur $\geq 3\text{g/d}$) en cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren:

Door het synergistische effect bij de gecombineerde toediening van NSAID's kan de kans op gastro-intestinale ulcera en bloedingen toenemen. Het gelijktijdige gebruik van meloxicam met andere NSAID's, inclusief acetylsalicylzuur toegediend in anti-inflammatoire doseringen ($\geq 1\text{ g}$ bij enkelvoudige inname of $\geq 3\text{ g}$ als totale dagelijkse hoeveelheid), is niet aangewezen (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden (bijv. glucocorticoïden):

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden wegens een verhoogd risico op bloedingen of gastro-intestinale ulceratie (zie rubriek 4.4).

Anti-coagulantia (of heparine toegediend in de geriatrie of in curatieve doseringen):

Aanzienlijk verhoogde kans op bloedingen door remming van de bloedplaatjesfunctie en door aantasting van het gastroduodenale slijmvlies. NSAID's verhogen mogelijk het effect van anticoagulantia, zoals warfarine (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van NSAID's en anticoagulantia of heparine toegediend in de geriatrie of in curatieve doseringen is niet aangewezen (zie rubriek 4.4). In de overige gevallen van heparinegebruik is voorzichtigheid geboden wegens een verhoogde kans op bloedingen. Zorgvuldige controle van de INR wordt aanbevolen wanneer het onmogelijk is gebleken deze combinatie te vermijden.

Trombolytica en bloedplaatjesaggregatieremmers:

Toegenomen risico op bloedingen (zie rubriek 4.4) door remming van de bloedplaatjesfunctie en door aantasting van het gastroduodenale slijmvlies.

Selectieve serotonineheropname-inhibitoren (SSRI's):

Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen.

Diuretica, ACE-inhibitoren en Angiotensine-II Antagonisten:

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bij sommige patiënten met gecompromitteerde nierfunctie (bijv. patiënten met dehydratieverschijnselen of bejaarden met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of Angiotensine-II antagonist en stoffen die de cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen dat over het algemeen reversibel is. Daarom dient de combinatie met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en de nierfunctie dient gecontroleerd te worden na de start van de gelijktijdige behandeling alsook regelmatig erna (zie rubriek 4.4)

Overige antihypertensiva (b.v. bètablokkers)

Wat dit laatste betreft kan het antihypertensieve effect van bètablokkers verminderd zijn (door remming van prostaglandinen met vasodilaterend effect).

Calcineurineremmers (bijv. ciclosporine, tacrolimus):

De nefrotoxiciteit van calcineurineremmers kan toenemen door NSAID's via renale, door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling dient de nierfunctie gemeten te worden. Speciaal bij ouderen wordt nauwkeurige controle van de nierfunctie aanbevolen.

Spiraaltje (IUD):

NSAID's veroorzaken mogelijk verminderde werkzaamheid van het spiraaltje.

Een afname van de werkzaamheid van spiraaltjes door NSAID's is eerder gemeld maar heeft verdere bevestiging.

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

Lithium:

Gemeld is dat NSAID's door remming van de renale uitscheiding van lithium de lithiumspiegel in het bloed verhogen, waardoor deze toxische waarden kan aannemen. Gelijktijdig gebruik van lithium en NSAID's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer deze combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de lithiumspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd bij instelling, aanpassing en beëindiging van de behandeling met meloxicam.

Methotrexaat:

NSAID's kunnen een afname geven van de tubulaire secretie van methotrexaat en zo de plasmaconcentratie van methotrexaat verhogen. Daarom wordt voor patiënten die een hoge dosis methotrexaat krijgen (meer dan 15 mg/week) aanbevolen om niet gelijktijdig NSAID's te gebruiken (zie rubriek 4.4).

Het risico op een interactie tussen NSAID's en methotrexaat moet ook in overweging worden genomen bij patiënten die een lage dosering van methotrexaat krijgen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Indien een gecombineerde behandeling noodzakelijk is, dienen het bloedbeeld en de nierfunctie gecontroleerd te worden. Voorzichtigheid is geboden als zowel de NSAID als methotrexaat binnen 3 dagen worden gegeven, waardoor de plasmaspiegel van methotrexaat kan toenemen en de toxiciteit kan verhogen.

Ondanks het feit dat de farmacokinetiek van methotrexaat (15 mg/week) niet relevant wordt beïnvloed door gelijktijdig gebruik van meloxicam, moet in beschouwing worden genomen dat de hematologische toxiciteit van methotrexaat vergroot kan zijn tijdens behandeling met NSAID's (zie boven) (zie rubriek 4.8).

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

Cholestyramine:

Cholestyramine versnelt de uitscheiding van meloxicam door de enterohepatische kringloop te onderbreken zodat de klaring van meloxicam met 50% toeneemt en de halfwaardetijd afneemt tot 13±3 uur. Deze interactie is klinisch relevant.

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische wisselwerkingen tussen geneesmiddelen aangetoond bij gelijktijdig gebruik van antaciden, cimetidine en digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus negatief beïnvloeden. De gegevens van epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico voor een misval en een hartafwijking en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer tijdens het vroege stadium van de zwangerschap. Het absolute risico voor een cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1 % tot ongeveer 1,5 %. Het risico verhoogt mee met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren resulteerde de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer in een verhoogd verlies van de pre- en postnastelling en tot verhoogde embryofetale mortaliteit. Bovendien kwamen meer verscheidene misvormingen voor, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenetische periode.

Vanaf de 20ste week van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale renale dysfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar na stopzetting. Daarenboven zijn er meldingen geweest van ductus arteriosusvernauwing na behandeling in het tweede trimester; de meeste gevallen losten op na

stopzetting van de behandeling. Daarom dient tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap meloxicam niet toegediend te worden tenzij het strikt noodzakelijk is. Indien meloxicam gebruikt wordt bij vrouwen die zwanger proberen te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn. Na blootstelling aan meloxicam gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20 dient prenatale monitoring voor oligohydramnion en ductus arteriosusvernaauwing te worden overwogen. Meloxicam dient te worden gestaakt als oligohydramnion of ductus arteriosusvernaauwing wordt vastgesteld.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale dysfunctie (zie hierboven)

de moeder en nieuwgeborene, op het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs aan zeer lage doses kan optreden;
- remming van baarmoedercontracties die leiden tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

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

Borstvoeding

Er is geen bijzondere ervaring bekend met meloxicam maar men weet van NSAID's dat ze overgaan in de moedermelk. Daarom is toediening niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er bestaan geen specifieke studies over rijvaardigheid en gebruik van machines. Echter, op basis van het farmacodynamisch profiel en de gemelde bijwerkingen is het niet of weinig waarschijnlijk dat meloxicam een effect heeft op deze vaardigheden. Indien er echter sprake is van visuele stoornissen of slaperigheid, duizelingen of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel, dan is het aan te raden autorijden of bediening van machines achterwege te laten.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene omschrijving

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in samenhang met een behandeling met NSAID's.

De meest waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische zweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, vooral bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, haematemeses, stomatitis ulcerosa, verslechtering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na gebruik. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Samenvatting van de productkenmerken

De frequenties van de bijwerkingen, die hieronder aangegeven worden, zijn gebaseerd op dezelfde bijwerkingen die optraden in 27 klinische studies met een behandelingsduur van minstens 14 dagen. De informatie is gebaseerd op klinische onderzoeken bij 15197 patiënten die behandeld werden met dagelijkse orale doses van 7,5 en 15 mg meloxicam tabletten of capsules gedurende een periode van maximaal één jaar.

De bijwerkingen die zijn gemeld in relatie tot het gebruik van het op de markt zijnde product zijn inbegrepen.

De bijwerkingen zijn geklasseerd in de volgende frequenties:

Zeervaa ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

b) Tabel met bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie
Zelden: Afwijkingen in het bloedbeeld (inclusief verschillen in het aantal witte bloedcellen), leukocytopenie, trombocytopenie
Zeervelden: Gevallen van agranulocytose (zie rubriek c)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Allergische reacties anders dan anafylactische of anafylactoïde reacties
Niet bekend: Anafylactische/anafylactoïde reacties

Psychische stoornissen

Zelden: Stemningswisselingen, slapeloosheid, nachtmerries
Niet bekend: Verwardheid, desoriëntatie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn
Soms: Duizeligheid, slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: Visuele stoornissen met wazig zien, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo
Zelden: Tinnitus

Hartaandoeningen

Zelden: Palpaties
Hartfalen is gemeld in combinatie met een behandeling met NSAID's.

Bloedvataandoeningen

Soms: Verhoging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4), opvliegers, cardiovasculaire trombo-embolie, cerebrovasculaire trombo-embolie
Niet bekend: Perifere veneuze trombose

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Astma bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
Niet bekend: Pulmonale eosinofilie

Maagdarmstelselaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

Zeer vaak:	Dyspepsie, nausea, braken, abdominale pijn, constipatie, flatulentie, diarree, gering gastro-intestinaal bloedverlies dat in zeer zeldzame gevallen anemie kan veroorzaken.
Soms:	Occulte of macroscopische gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastritis, oprispingen
Zelden:	Maagdarmzweren, oesophagitis, colitis
Zeer zelden:	Gastro-intestinale perforatie
Niet bekend:	Pancreatitis

De gastro-intestinale bloedingen, ulcera of perforaties kunnen soms ernstig en mogelijk fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4.).

Lever- en galaandoeningen

Soms:	Leverfunctiestoornis (bijv. toename van transaminasen of bilirubine)
Zeer zelden:	Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:	Angio-oedeem, pruritis, rash
Zelden:	Urticaria; ernstige cutane bijwerkingen (Serious Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's): stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) werden gerapporteerd (zie rubriek 4.4).
Zeer zelden:	Dermatitis met blaarvorming, erythema multiforme
Niet bekend:	Fotosensibiliteit, fixed drug eruption (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms:	Zout- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.4. en 4.5), abnormale nierfunctiewaarden (toename van creatinine en/of ureum in het serum)
Zeer zelden:	Acuut nierfalen, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms:	Oedeem waaronder oedeem aan de onderste ledematen.
-------	--

c) Informatie over individuele ernstige en/of frequent voorkomende bijwerkingen:

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

d) Bijwerkingen die nog niet werden waargenomen in relatie tot het product, maar die over het algemeen te wijten zijn aan andere bestanddelen in deze klasse:

Organisch nierletsel dat waarschijnlijk leidt tot acuut nierfalen: zeer zeldzame gevallen van interstitiële nefritis, acute tubulaire necrose, nefrotisch syndroom en papilnecrose werden 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

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

4.9 Overdosering

Symptomen van acute NSAID overdosering beperken zich gewoonlijk tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en pijn in de bovenbuik, die over het algemeen reversibel en te behandelen zijn. Maag- en darmbloedingen kunnen voorkomen. Ernstige vergiftiging kan resulteren in hypertensie, acuut nierfalen, leverfalen, ademhalingsstoornissen, coma, convulsies, hart- en vaatproblemen en hartstilstand. Anafylactische reacties zijn gemeld bij therapeutische behandeling met NSAID's en kunnen het gevolg zijn van een overdosis.

Patiënten zijn op symptomatische behandeling en nazorg aangewezen na een overdosering met NSAID's. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat inname van drie maal daags 4 gram cholestyramine de uitscheiding van meloxicam versnelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-Steroïdale Anti-inflammatoire middelen, Oxicams
ATC-code: M01AC06.

Meloxicam is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) uit de klasse van de oxicamderivaten met ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen.

Meloxicam heeft zijn ontstekingsremmende werking bewezen bij klassieke ontstekingsmodellen. Zoals het geval is bij andere NSAID's is het exacte werkingsmechanisme ervan onbekend. Eén eigenschap hebben echter alle NSAID's (waaronder meloxicam) met elkaar gemeen: de remming van de biosynthese van prostaglandines, bekende mediators van ontstekingsreacties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Meloxicam wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal wat tot uiting komt door een hoge absolute biologische beschikbaarheid van 89% na orale toediening (capsule). Tabletten, suspensie voor orale toediening en capsules zijn bio-equivalent.

Na enkelvoudige toediening van meloxicam worden de gemiddelde maximale plasmaspiegels bereikt binnen 2 uur bij de suspensie voor orale toediening en binnen 5-6 uur bij vaste orale toedieningsvormen (capsules en tabletten).

Bij meervoudige toedieningen werd binnen 3 tot 5 dagen een steady state bereikt. Eenmalige dagelijkse dosering leidt tot plasmaconcentraties van het geneesmiddel met relatief smalle fluctuaties in piek- en dalwaarden in een bereik van 0,4-1,0 µg/mL voor een dosis van 7,5 mg en 0,8-2,0 µg/mL voor een dosis van 15 mg respectievelijk (C_{min} en C_{max} bij steady state respectievelijk). Maximum plasmaconcentraties van meloxicam bij een steady state worden binnen vijf tot zes uur bereikt voor respectievelijk de tablet, capsule en suspensie voor orale toediening. Langdurige behandeling met periodes van meer dan een jaar resulteert in soortgelijke concentraties zoals die gezien werden in eerder bereikte steady state. De mate van absorptie van meloxicam na orale toediening verandert niet met de gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

Meloxicam is sterk gebonden aan eiwitten in het plasma, vooral aan albumine (99%).

Meloxicam dringt door in de synoviale vloeistof en laat daarmee concentraties zien die de helft lager zijn dan die in plasma.

Het verdelingsvolume is laag, gemiddeld 11 L. De interindividuele spreiding is ongeveer 30-40%.

Biotransformatie

Meloxicam ondergaat een uitgebreide biotransformatie in de lever. Vier verschillende metabolieten van meloxicam zijn teruggevonden in urine, welke allemaal farmacodynamisch inactief waren. De belangrijkste metaboliet, 5'-carboxymeloxicam (60% van de dosis) is gevormd door oxidatie van de

intermediaire metaboliet 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook voor een kleiner deel uitgescheiden wordt (9% van de dosis). In-vitrostudies laten zien dat CYP 2C9 een belangrijke rol speelt in deze metabole route, met een minimale bijdrage van het CYP 3A4 isoenzym. De patiënt-peroxidase-activiteit is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de andere twee metabolieten die respectievelijk 16% en 4% van de toegediende dosis bedragen.

Eliminatie

Meloxicam wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten uitgescheiden en dit in gelijke mate via de urine en de ontlasting. Minder dan 5% van de dagelijkse dosering wordt onveranderd uitgescheiden in de ontlasting terwijl alleen sporen van het hoofdbestanddeel worden uitgescheiden in de urine. De gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 20 uur. De totale plasmaklaring bedraagt gemiddeld 8 mL/min.

Lineariteit/non-lineariteit

Meloxicam laat lineaire farmacokinetiek zien in het therapeutische doseringsbereik van 7,5 en 15 mg orale of intramusculaire toediening.

Speciale patiëntgroepen.

Lever- en nierinsufficiëntie:

Noch leverinsufficiëntie noch milde tot matige nierinsufficiëntie hebben een substantieel effect op de farmacokinetiek van meloxicam. Bij terminaal nierfalen kan de toename van het distributievolume leiden tot hogere vrije meloxicamconcentraties en de dagelijkse dosering van 7,5 mg mag niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).

Ouderen:

De gemiddelde plasmaklaring bij steady state was bij ouderen enigszins lager dan bij jongeren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens preklinisch onderzoek is gebleken dat het toxicologisch profiel van meloxicam gelijk is aan dat van andere NSAID's: gastro-intestinale ulcera en beschadigingen, necrose van de renale papillen bij hoge doses tijdens langdurige toediening bij twee diersoorten.

Orale reproductiestudies bij de rat hebben een verminderde ovulatie en een remmend effect op de innesteling getoond alsook embryotoxische effecten (verhoogde resorptie) bij toxische maternale doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen duiden niet op teratogeniteit bij orale doses gaande tot 4 mg/kg bij ratten en 80 mg/kg bij konijnen.

Het betreffende doseringsgehalte overtrof de klinische dosering (7,5-15 mg) met een factor van 10 tot 5-voudig gebaseerd op een mg/kg dosering (persoon van 75 kg).

Er werden foetotoxische effecten waargenomen aan het eind van de zwangerschap, die identiek waren aan die van de andere prostaglandinesyntheseremmers. Er zijn geen mutagene effecten aangetoond bij in-vitro- en in-vivostudies.

Bij doseringen veel hoger dan die die klinisch toegepast worden, is zowel bij de rat als bij de muis geen enkel carcinogeen risico gebleken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel
Maïszetmeel

Samenvatting van de productkenmerken

Natriumcitraat
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVCD/Aluminiumblisterverpakking, verpakt per 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel
België

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

Meloxicam EG 15 mg tabletten: BE295075

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/05/2007
Datum van laatste hernieuwing: 04/11/2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2023