

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meloxicam Teva 7,5 mg comprimés

Meloxicam Teva 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

7,5 mg : Chaque comprimé contient 7,5 mg de méloxicam.

15 mg : Chaque comprimé contient 15 mg de méloxicam.

Excipient à effet notoire

7,5 mg : Chaque comprimé contient 73,34 mg de lactose sous forme de lactose monohydraté.

15 mg : Chaque comprimé contient 66,22 mg de lactose sous forme de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

7,5 mg : comprimé rond et plat, de couleur jaune moucheté, présentant des bords biseautés, portant l'inscription "MLX 7.5" d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté.

15 mg : comprimé ovale, de couleur jaune moucheté, portant l'inscription "MLX 15" d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique à court terme des exacerbations d'ostéo-arthrose.
- Traitement symptomatique à long terme de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante.

Meloxicam Teva comprimés sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne totale doit être prise en une seule fois.

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.).

Il faut évaluer régulièrement si le patient nécessite encore un traitement symptomatique, et réévaluer également de manière régulière la réponse thérapeutique, surtout chez les patients atteints d'ostéo-

arthrose.

7,5 mg :

Exacerbations d'ostéo-arthrose : 7,5 mg/jour (un comprimé de 7,5 mg).

Si nécessaire, en l'absence d'amélioration, on peut augmenter la posologie à 15 mg/jour (deux comprimés de 7,5 mg).

Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante : 15 mg/jour (deux comprimés de 7,5 mg ou un comprimé de 15 mg) (voir également "Groupes particuliers de patients").

En fonction de la réponse thérapeutique, on peut réduire la posologie à 7,5 mg/jour (un comprimé de 7,5 mg).

15 mg :

Exacerbations d'ostéo-arthrose : 7,5 mg/jour (un comprimé de 7,5 mg).

Si nécessaire, en l'absence d'amélioration, on peut augmenter la posologie à 15 mg/jour (un comprimé de 15 mg).

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

En fonction de la réponse thérapeutique, on peut réduire la posologie à 7,5 mg/jour.

7,5 mg et 15 mg :

NE PAS DEPASSER UNE DOSE QUOTIDIENNE DE 15 MG.

Groupes particuliers de patients

Patients âgés (voir rubrique 5.2) :

Chez le patient âgé, pour traiter à long terme la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, la posologie recommandée est de 7,5 mg par jour (voir aussi rubriques 4.2 « Patients présentant un risque accru d'effets indésirables » et 4.4).

Patients présentant un risque accru d'effets indésirables (voir rubrique 4.4) :

Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, par exemple avec des antécédents de pathologies gastro-intestinales ou des facteurs de risques pour des pathologies cardiovasculaires, le traitement devra débuter à la posologie de 7,5 mg par jour.

Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2) :

Ce médicament est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères non dialysés (voir rubrique 4.3).

Chez les patients en insuffisance rénale terminale hémodialysés, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) :

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique :

Le méloxicam est contre-indiqué chez l'enfant et les adolescents de moins de 16 ans.

Le méloxicam existe également sous forme d'autres dosages, pouvant s'avérer plus adéquats.

Mode d'administration

Voie orale.

La dose quotidienne doit être prise en une seule fois, avec de l'eau ou une autre boisson, pendant un repas.

4.3 Contre-indications

Le méloxicam est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- hypersensibilité aux substances présentant un effet similaire, tels que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique. Ne pas administrer le méloxicam aux patients ayant déjà développé des symptômes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème angioneurotique ou d'urticaire, suite à l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6). Enfants et adolescents de moins de 16 ans.
- antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liée à un traitement antérieur par AINS.
- ulcère/hémorragie peptique récidivant en évolution ou antécédents d'ulcère/hémorragie peptique récidivant (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
- insuffisance hépatique sévère.
- insuffisance rénale sévère et non corrigée par dialyse.
- hémorragie gastro-intestinale, antécédents d'hémorragie vasculaire cérébrale, 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 risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

En cas d'effet thérapeutique insuffisant, ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée ni ajouter un AINS supplémentaire à la thérapie car cela pourrait augmenter la toxicité sans fournir de bénéfice thérapeutique démontré. Éviter l'utilisation concomitante de méloxicam avec des AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (voir rubrique 4.5).

Le méloxicam ne convient pas au traitement des patients nécessitant le soulagement d'une douleur aiguë.

En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, réévaluer les bénéfices cliniques du traitement.

Rechercher tout antécédent d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcère gastroduodénal afin de s'assurer de leur guérison complète avant de débiter le traitement par méloxicam. Au cours des contrôles de routine, accorder une attention particulière aux récurrences éventuelles chez les patients traités par méloxicam et ayant des antécédents de ce type.

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales potentiellement fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents antérieurs d'effets gastro-intestinaux sévères.

Le risque d'hémorragies, d'ulcérations ou de perforations gastro-intestinales est plus élevé en cas d'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, particulièrement en cas de complication par hémorragie ou perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez les patients âgés. Chez ces patients, débiter le traitement avec la dose la plus faible disponible. Envisager un traitement combiné avec des agents protecteurs (p. ex. misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) chez ces patients ainsi que chez les patients nécessitant la prise concomitante de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent rapporter tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier, hémorragie gastro-intestinale), surtout au début du traitement.

Chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcérations ou d'hémorragies, telles que l'héparine en traitement curatif ou administrée chez les patients gériatriques, les anticoagulants tels que la warfarine, d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou l'acide acétylsalicylique administré à des doses (≥ 500 mg en une seule prise ou ≥ 3 g de dose quotidienne totale), l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

En cas de survenue d'une hémorragie ou d'une ulcération gastro-intestinale chez des patients recevant du méloxicam, arrêter le traitement.

Les AINS doivent s'administrer avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car ces affections peuvent s'aggraver (voir rubrique 4.8).

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 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 chez les patients présentant un risque à l'état initial, en particulier pendant l'instauration du traitement avec le méloxicam.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS y compris de 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:

Des réactions cutanées potentiellement fatales telles qu'une dermatite exfoliative, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées en cas d'utilisation de méloxicam. Informer les patients concernant les signes et symptômes de ces affections et les surveiller étroitement afin de détecter les éventuelles réactions cutanées. Le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé pendant le premier mois du traitement. En présence de signes ou de symptômes de dermatite exfoliative, de SSJ ou de NET (p. ex. éruption cutanée progressive s'accompagnant souvent d'une formation de vésicules ou de lésions muqueuses), ou en cas de tout autre signe d'hypersensibilité, arrêter le traitement par méloxicam. La prise en charge de telles réactions est optimale en cas de diagnostic précoce et d'interruption immédiate du traitement par le médicament suspecté. Un arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une dermatite exfoliative, un SSJ ou une NET pendant l'utilisation de méloxicam, ne plus jamais réinstaurer le traitement par méloxicam chez ce patient.

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 de fonction hépatique et rénale

Comme avec la plupart des AINS, on observe parfois une augmentation des taux sériques de transaminases, de bilirubine ou d'autres paramètres de la fonction hépatique, ainsi qu'une augmentation de la créatinine sérique et de l'urée sanguine, et d'autres anomalies biologiques. Généralement, ces anomalies sont transitoires et peu importantes. Si l'anomalie s'avère importante ou persistante, il faut interrompre le traitement par méloxicam et effectuer un examen complémentaire.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Par inhibition de l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales, les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Au début du traitement ou après une augmentation de la dose, il est recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale incluant le volume de diurèse, chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- Patients âgés
- Traitement concomitant par des médicaments tels que : IECA, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5)
- Hypovolémie (de toute cause)
- Insuffisance cardiaque congestive
- Insuffisance rénale
- Syndrome néphrotique

- Néphropathie lupique
- Dysfonction hépatique sévère (taux sériques d'albumine < 25 g/l ou score de Child-Pugh $\geq$ 10)

Dans de rares cas, les AINS peuvent être la cause d'une néphrite interstitielle, d'une glomérulonéphrite, d'une nécrose rénale médullaire ou d'un syndrome néphrotique.

Chez les patients sous hémodialyse et ayant une insuffisance rénale de stade terminal, la dose de méloxicam ne doit pas dépasser 7,5 mg. Il n'est pas nécessaire de diminuer la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (c.-à-d. chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min).

Rétention de sodium, de potassium et d'eau

Les AINS peuvent induire une rétention de sodium, de potassium et d'eau et interférer avec les effets natriurétiques des diurétiques. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5). Par conséquent, chez les patients sensibles, le traitement peut provoquer ou aggraver un œdème, une insuffisance cardiaque ou une hypertension. Il est donc nécessaire de surveiller cliniquement les patients à risque (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connu pour leur effet hyperkaliémant (voir rubrique 4.5). Dans ce cas, surveiller régulièrement les taux de potassium.

Association au pémétrexed

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par le pémétrexed, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins 5 jours avant, le jour même, et au moins les 2 jours suivant l'administration de pémétrexed (voir rubrique 4.5).

Autres mises en garde et précautions

Chez les patients âgés, affaiblis ou débilissants, les effets secondaires sont souvent moins bien tolérés. Il faut donc surveiller davantage ces patients. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, la prudence est de rigueur chez les patients âgés, souvent atteints d'insuffisance rénale, hépatique et/ou cardiaque. Les patients âgés présentent une fréquence plus élevée d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragies et de perforations gastro-intestinales potentiellement fatales (voir rubrique 4.2).

Comme les autres AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'affections infectieuses sous-jacentes.

Le méloxicam peut réduire la fertilité féminine. Son usage est donc déconseillé chez les femmes désirant procréer. Chez les femmes ayant des difficultés de conception, ou subissant un examen pour infertilité, il faut envisager l'arrêt du traitement par méloxicam (voir rubrique 4.6).

Excipients

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.

Sodium

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

Risques liés à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprim.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs associés.

Ce risque est accru lorsque les médicaments mentionnés ci-dessus sont administrés en association avec le méloxicam.

Interactions pharmacodynamiques

Autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique :

L'association (voir rubrique 4.4) avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acide acétylsalicylique administré à des doses ≥ 500 mg en une seule prise ou ≥ 3 g de dose quotidienne totale, est déconseillée.

Corticostéroïdes (p. ex. glucocorticoïdes) :

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes en raison d'un risque accru d'hémorragies ou d'ulcérations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants ou héparine :

Risque considérablement accru d'hémorragies, par inhibition de la fonction plaquettaire et atteinte de la muqueuse gastroduodénale. Les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante d'AINS avec des anticoagulants ou de l'héparine administrée chez les patients gériatriques ou à des doses curatives est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Dans les autres cas d'utilisation d'héparine (par exemple à doses préventives), il est nécessaire d'être prudent en raison du risque accru d'hémorragies.

S'il est impossible d'éviter cette association, il est nécessaire de surveiller attentivement l'INR.

Thrombolytiques et médicaments antiplaquettaires :

Risque accru d'hémorragies, par inhibition de la fonction plaquettaire et atteinte de la muqueuse gastroduodénale.

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

Risque accru d'hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Diurétiques, IECA et antagonistes de l'angiotensine II :

Les AINS peuvent diminuer l'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés ayant une altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'un IECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II avec des agents inhibant la cyclo-oxygénase peut donner lieu à une détérioration

supplémentaire de la fonction rénale, incluant une éventuelle insuffisance rénale aiguë qui est habituellement réversible. L'association doit donc s'administrer avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Hydrater les patients de manière adéquate et envisager une surveillance de la fonction rénale après l'instauration de la thérapie concomitante, puis à intervalles réguliers (voir également rubrique 4.4)

Autres antihypertenseurs (par ex., les β -bloquants)

L'effet antihypertenseur des bêtabloquants peut diminuer (par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices).

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

Les AINS peuvent augmenter la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, par effet rénal, régulé par les prostaglandines. Au cours d'un traitement combiné, il faut déterminer la fonction rénale. En particulier chez les patients âgés, il est conseillé de contrôler étroitement la fonction rénale.

Déférasirox

L'administration concomitante de méloxicam et de déférasirox peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La prudence est recommandée lors de l'association de ces médicaments.

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

Lithium

En diminuant l'excrétion rénale du lithium, les AINS peuvent en augmenter les taux sanguins, qui peuvent alors atteindre des valeurs toxiques. L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS est donc déconseillée (voir rubrique 4.4). Lorsque cette association s'avère néanmoins nécessaire, il faut contrôler les taux de lithium, lorsqu'on instaure, ajuste ou arrête le traitement par méloxicam.

Méthotrexate

Les AINS peuvent induire une diminution de la sécrétion tubulaire de méthotrexate, et donc en augmenter la concentration plasmatique. Chez les patients traités par fortes doses de méthotrexate (supérieures à 15 mg/semaine), l'utilisation concomitante d'AINS est donc déconseillée (voir rubrique 4.4).

Il faut également tenir compte du risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate, chez les patients traités par de faibles doses de méthotrexate, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Lorsqu'un traitement combiné s'avère nécessaire, il faut contrôler la formule sanguine et la fonction rénale. Lorsqu'on administre tant les AINS que le méthotrexate dans les 3 jours, la prudence est de rigueur, car les taux plasmatiques de méthotrexate peuvent augmenter et donner lieu à une toxicité accrue.

Même si l'utilisation concomitante de méloxicam n'influence pas de manière pertinente la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine), il faut tenir compte du fait que la toxicité hématologique du méthotrexate peut s'accroître au cours d'un traitement par AINS (voir ci-dessus) (voir rubrique 4.8).

Pémétrexed

Lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients présentant une clairance de la créatinine allant de 45 à 79 ml/min, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant 5 jours avant, le jour même, et les 2 jours suivant l'administration du pémétrexed. Si l'administration concomitante du méloxicam et du pémétrexed est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier en raison du risque de myélosuppression et d'effets

indésirables gastro-intestinaux. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min), l'administration concomitante de méloxicam et de pémétrexed n'est pas recommandée.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min), des doses de 15 mg de méloxicam peuvent diminuer l'élimination du pémétrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pémétrexed. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec le pémétrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min).

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

Colestyramine

En interrompant le cycle entéro-hépatique, la colestyramine accélère l'excrétion du méloxicam. La clairance du méloxicam augmente donc de 50 %, et le temps de demi-vie diminue à 13 heures $\pm$ 3 heures. Cette interaction est cliniquement pertinente.

Interactions pharmacocinétiques: effets de l'association du méloxicam à d'autres médicaments sur la pharmacocinétique

Antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide) :

Le méloxicam est éliminé de façon quasi exclusive par un métabolisme hépatique, pour lequel environ deux tiers est médié par les enzymes du cytochrome (CYP) P450 (majoritairement CYP 2C9 et minoritairement CYP3A4) et un tiers par d'autres mécanismes tel que l'oxydation par la peroxydase. Le risque de survenue d'interaction pharmacocinétique doit être pris en compte lorsque le méloxicam est administré de manière concomitante à des médicaments connus pour inhiber, ou pour être métabolisé par le CYP 2C9 et/ou le CYP 3A4. Des interactions via le CYP 2C9 peuvent être attendues lors d'association avec des médicaments tels que des antidiabétiques oraux (sulfonylurées, natéglinide), qui peuvent conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et du méloxicam. Les patients utilisant de manière concomitante le méloxicam et des sulfonylurées ou le natéglinide doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le risque d'hypoglycémie.

L'utilisation concomitante d'antiacides, de cimétidine et de digoxine n'induit aucune interaction médicament-médicament pharmacocinétique cliniquement pertinente.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut exercer une influence négative sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours d'un stade précoce de la grossesse peut donner lieu à un risque accru de fausses couches et de malformations cardiaques et de gastroschisis. Le risque absolu de malformations cardiaques augmentait de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il est probable que ce risque s'accroît avec la posologie et la durée du traitement. Chez des animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a donné lieu à

une augmentation des pertes pré- et post-implantation et de la létalité embryonnaire et fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de malformations diverses, incluant des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la phase d'organogenèse.

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation de méloxicam peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre de la grossesse, et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. Par conséquent, ne pas administrer le méloxicam pendant les premier et second trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si l'on utilise le méloxicam chez une femme tentant de concevoir un enfant ou pendant les premier et second trimestres de la grossesse, utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition au méloxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec le méloxicam doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou constriction du canal artériel.

Pendant le dernier trimestre, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent :

- exposer le fœtus à :
 - une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire).
 - une dysfonction rénale (voir ci-dessus).
- à la fin de la grossesse, exposer la mère et le nouveau-né à :
 - un allongement éventuel du temps de saignement, un effet anticoagulant pouvant déjà survenir à de très faibles doses.
 - une inhibition des contractions utérines, induisant un retardement de l'accouchement.

Pour ces raisons, l'usage de méloxicam est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Il n'existe aucune expérience spécifique chez l'Homme avec le méloxicam mais on sait que les AINS sont excrétés dans le lait maternel. Le méloxicam a été retrouvé dans le lait d'animaux allaitants. L'administration du méloxicam n'est donc pas recommandée en cas d'allaitement.

Fertilité

Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Sur base du profil pharmacodynamique et du profil d'effets indésirables, il est probable que le méloxicam n'exerce aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. En cas de survenue de troubles visuels, y compris une vision floue, des étourdissements, de somnolence, de vertiges ou d'autres troubles

du système nerveux central, il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Description générale

Des études cliniques et des 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).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés au cours d'un traitement par AINS.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématemèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Des effets indésirables cutanés sévères (EICS) ont été rapportés : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et syndrome de Lyell (SL) (voir rubrique 4.4).

Les fréquences des réactions médicamenteuses indésirables mentionnées ci-dessus se basent sur les fréquences de survenue correspondantes des effets indésirables rapportés au cours de 27 études cliniques d'une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'études cliniques incluant 15 197 patients ayant été traités par des doses quotidiennes orales de 7,5 ou 15 mg de méloxicam en comprimés ou en gélules pendant une période allant jusqu'à un an.

Les réactions médicamenteuses indésirables qui ont été rapportées en association avec l'administration du produit commercialisé sont également mentionnées.

Les fréquences d'effets secondaires sont classées de la manière suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

b) Table des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Rare : anomalies de la formule sanguine (y compris formule leucocytaire différentielle), leucopénie, thrombocytopénie

De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir rubrique c).

Affections du système immunitaire

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

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections psychiatriques

Rare : modifications de l'humeur, cauchemars

Fréquence indéterminée : état confusionnel, désorientation

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : étourdissements, somnolence

Affections oculaires

Rare : troubles visuels, y compris vision floue ; conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

Rare : acouphènes

Affections cardiaques

Rare : palpitations

Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec le traitement par AINS.

Affections vasculaires

Peu fréquent : augmentation de la tension artérielle (voir rubrique 4.4), rougeur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : asthme chez les individus allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : affections gastro-intestinales comme dyspepsie, nausées, vomissements, douleur abdominale, constipation, flatulence, diarrhée

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

Rare : colite, ulcère gastroduodénal, œsophagite

Très rare : perforation gastro-intestinale

Fréquence indéterminée : pancréatite

Une hémorragie, une ulcération ou une perforation gastro-intestinale peuvent parfois s'avérer sévères et potentiellement fatales, en particulier chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : troubles de la fonction hépatique (p. ex. augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine)

Très rare : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : angio-œdème, prurit, éruption cutanée

Rare : syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4), urticaire

Très rare : dermatite bulleuse, érythème polymorphe

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

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : rétention de sodium et d'eau, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), anomalies des tests de fonction rénale (augmentation des taux sériques de créatinine et/ou d'urée)

Très rare : insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : infertilité féminine, ovulation retardée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

c) Information concernant des effets indésirables individuels sévères et/ou fréquents

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

d) Réactions indésirables n'ayant pas encore été observées en association avec le médicament, mais qui sont généralement admises comme étant attribuables à d'autres composés de cette classe de médicaments

Atteinte rénale organique donnant lieu à une insuffisance rénale aiguë : de très rares cas 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement à une léthargie, une hébétéude, des nausées, des vomissements et une douleur épigastrique. Suite à l'application d'un traitement de soutien, ces symptômes sont généralement réversibles. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Une intoxication sévère peut donner lieu à une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dysfonction hépatique, une dépression respiratoire, un coma, des convulsions, un choc cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Lors d'une administration thérapeutique d'AINS, on mentionne des réactions anaphylactoïdes, pouvant donc également survenir en cas de surdosage.

Traitement

Chez les patients présentant un surdosage, il est indiqué d'appliquer un traitement symptomatique et de soutien. Lors d'une étude clinique, l'administration de colestyramine (4 g, 3 fois par jour, par voie orale) semblait accélérer l'élimination du méloxicam.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, oxicams.

Code ATC : M01AC06.

Le méloxicam est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), appartenant à la classe des dérivés de l'oxicam. Il possède des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.

On a démontré l'activité anti-inflammatoire du méloxicam dans les modèles inflammatoires classiques. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, son mécanisme d'action exact reste inconnu. Cependant, il existe un effet commun à tous les AINS (incluant le méloxicam) : l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines, connues comme étant des substances médiatrices des réactions inflammatoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Au niveau gastro-intestinal, le méloxicam subit une bonne absorption, ce qui s'exprime par une haute biodisponibilité : d'environ 90% après administration orale (capsules). Les comprimés, la suspension orale et les capsules sont bioéquivalentes.

Pour la suspension, le pic médians de concentration plasmatique sont atteints dans les 2 heures suivant une administration unique de méloxicam. Pour les formes orales solides (capsules et comprimés), il est atteint dans les 5 à 6 heures.

Après plusieurs administrations, l'état d'équilibre est atteint dans les 3 à 5 jours. Une posologie quotidienne unique fournit des concentrations plasmatiques moyennes dont les valeurs maximales et minimales présentent une faible fluctuation relative. A des doses de 7,5 mg et 15 mg, elles sont respectivement de l'ordre de 0,4 à 1,0 µg/ml, et de 0,8 à 2,0 µg/ml (valeurs correspondant respectivement à C_{min} et C_{max} à l'état d'équilibre).

A l'état d'équilibre, le pic plasmatique moyen de méloxicam est atteint dans les 5 à 6 heures suivant la prise de comprimés, de capsules et de la suspension orale. Une administration continue pendant une période supérieure à un an induit une concentration similaire à celle observée à l'état d'équilibre, suite à une première administration. Lors d'une administration orale, la prise simultanée de nourriture n'influence pas le degré d'absorption du méloxicam ou l'utilisation d'antiacides inorganiques.

Distribution

Le méloxicam se lie très fortement aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine (99 %). Il pénètre bien dans le liquide synovial, où les concentrations atteignent environ la moitié des valeurs plasmatiques.

Le volume de distribution est faible, soit environ 11 l après administration i.m. ou i.v., et présente des variations individuelles de l'ordre de 7 à 20 %. Le volume de distribution après administration de doses multiples de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 l, les coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

Biotransformation

Le méloxicam subit une biotransformation hépatique intensive. Au niveau urinaire, on a identifié quatre métabolites différents, tous inactifs du point de vue pharmacodynamique. Le métabolite principal est le

5'-carboxy-méloxicam (60 % de la dose). Il se forme par oxydation du métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxy-méthyl-méloxicam, également éliminé en plus faibles quantités (9 % de la dose). Des études in vitro ont mis en évidence le rôle important joué par le CYP 2C9 dans cette voie métabolique, avec une faible contribution de l'isoenzyme CYP 3A4. L'activité peroxydase du patient explique probablement la formation des autres métabolites, dont les quantités s'élèvent respectivement à 16 et 4 % de la dose administrée.

Elimination

Le méloxicam s'élimine principalement sous forme de métabolites. La moitié de la dose s'élimine par voie urinaire, l'autre moitié par voie fécale. Moins de 5 % de la dose quotidienne restent sous forme inchangée et s'éliminent par voie fécale. Dans les urines, on ne retrouve la substance mère que sous forme de traces.

La demi-vie d'élimination moyenne varie entre 13 et 25 heures après administration orale, *i.m.* et *i.v.*. La clairance plasmatique totale atteint environ 7 à 12 ml/min après des doses uniques administrées par voie orale, intraveineuse ou rectale.

Linéarité/non linéarité

Aux doses thérapeutiques (7,5 à 15 mg, après administration orale ou intramusculaire), le méloxicam présente une pharmacocinétique linéaire.

Groupes particuliers de patients

Patients atteints d'insuffisance hépatique / rénale

Ni une insuffisance hépatique, ni une insuffisance rénale légère à modérée n'influe de façon substantielle sur la pharmacocinétique du méloxicam. Les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ont présenté une clairance totale significativement plus importante. Une liaison réduite aux protéines est observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. En cas d'insuffisance rénale terminale, le volume de distribution augmente (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Patients âgés

Les sujets âgés de sexe masculin ont présenté des paramètres pharmacocinétiques moyens similaires à ceux des sujets de sexe masculin plus jeunes. Les sujets âgés de sexe féminin ont présenté des ASC plus élevées et des demi-vies d'élimination plus longues que celles des sujets plus jeunes des deux sexes. Chez le patient âgé, la clairance plasmatique moyenne (à l'état d'équilibre) est un peu plus faible que celle mesurée chez les sujets jeunes (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études précliniques, on a constaté que le profil toxicologique du méloxicam était identique à celui d'autres AINS. En cas d'administration chronique et de fortes doses, on a observé chez deux espèces animales la survenue d'ulcères et de lésions au niveau gastro-intestinal, ainsi qu'une nécrose rénale papillaire.

Chez le rat, des études de toxicité orale sur les fonctions de reproduction ont démontré que le méloxicam exerce un effet inhibiteur sur l'ovulation et la nidation. Aux posologies maternelles toxiques (d'au moins 1 mg/kg/jour), on a également démontré la survenue d'effets embryonnaires toxiques

(augmentation de la résorption). Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin.

Sur base d'un poids corporel de 75 kg, les doses en question (en mg/kg) étaient 5 à 10 fois supérieures aux doses utilisées en clinique (7,5 à 15 mg). De plus, en fin de grossesse, on a également observé un effet toxique fœtal, comparable à celui décrit pour d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Des études non cliniques ont montré que le méloxicam peut être retrouvé dans le lait d'animaux allaitants. Lors d'études réalisées *in vitro* et *in vivo*, on n'a démontré aucun effet mutagène. Tant chez le rat que chez la souris, lors d'une administration de doses largement supérieures à celles utilisées en clinique, on n'a observé aucun risque carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Lactose monohydrate
Cellulose microcristalline
Povidone K-30
Gel de silice colloïdal
Crospovidone A
Octadécanoate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Emballages en plaquettes en PVC/PVDC/ aluminium ou en PVC/PE/PVDC/aluminium, boîtes contenant 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 500 (10x50) comprimés.

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 MARCHE

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Meloxicam Teva 7,5 mg comprimés : BE276823.

Meloxicam Teva 15 mg comprimés : BE276832.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 17/10/2005
- B. Date de dernier renouvellement : 23/12/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de dernière mise à jour : 02/2026.
- B. Date de l'approbation du texte : 02/2026.