

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Meloxicam Teva 7,5 mg tabletten

Meloxicam Teva 15 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

**7,5 mg:** elke tablet bevat 7,5 mg meloxicam.

**15 mg:** elke tablet bevat 15 mg meloxicam.

**7,5 mg:** Elke tablet bevat 73,34 mg lactose als lactosemonohydraat.

**15 mg:** Elke tablet bevat 66,22 mg lactose als lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

**7,5 mg:** vlekkelig gele, ronde, platte tabletten met schuin afgekante randen, met de inscriptie "MLX 7.5" op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

**15 mg:** vlekkelig gele, ovale tablet met de inscriptie "MLX 15" op één kant en een breukstreep op de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken gemakkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- kortdurende symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrose
- langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis of ankyloserende spondylitis.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Oraal gebruik.

De totale dagelijkse hoeveelheid moet in één keer ingenomen worden met water of een andere vloeistof, tijdens een maaltijd.

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te controleren (zie rubriek 4.4). Er dient regelmatig overwogen te worden in hoeverre de patiënt nog symptomatische behandeling nodig heeft, en de respons op de behandeling dient ook regelmatig herbeoordeeld te worden, vooral bij patiënten met osteoartritis.

**7,5 mg:**

Exacerbaties van osteoartrose: 7,5 mg/dag (één tablet van 7,5 mg).

Indien noodzakelijk, kan bij het uitblijven van verbetering, de dosis worden verhoogd tot 15 mg/dag (twee tabletten van 7,5 mg).

Reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis: 15 mg/dag (twee tabletten van 7,5 mg) (zie ook "Speciale patiëntengroepen").

Afhankelijk van de therapeutische respons kan de dosering verlaagd worden tot 7,5 mg/dag (één tablet van 7,5 mg).

**15 mg:**

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

Reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis: 15 mg/dag (één tablet van 15 mg) (zie ook "Speciale patiëntengroepen").

Afhankelijk van de therapeutische respons kan de dosering verlaagd worden tot 7,5 mg/dag.

**7,5 mg en 15 mg:**

DE DOSIS VAN 15 MG PER DAG NIET OVERSCHRIJDEN.

Speciale patiëntengroepen

*Oudere patiënten en patiënten met 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, dient de aanvangsdosis van de behandeling 7,5 mg per dag te zijn (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):*

Bij dialyse-patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie dient de dosis van 7,5 mg per dag niet te worden overschreden. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (patiënten met een creatinineklaring groter dan 25 ml/min) is geen dosis aanpassing nodig. (Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waarbij niet wordt gedialyseerd, zie rubriek 4.3.)

*Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):*

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is geen dosis aanpassing nodig. (Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.)

*Kinderen en adolescenten:*

Meloxicam dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

Meloxicam bestaat ook in andere doseringen die mogelijk meer geschikt zijn.

**4.3 Contra-indicaties**

Meloxicam is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- kinderen en adolescenten onder 16 jaar
- overgevoeligheid voor meloxicam of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of overgevoeligheid voor stoffen met een gelijksoortige werking zoals NSAID's en acetylsalicylzuur. Meloxicam niet toedienen aan patiënten, die na toediening van acetylsalicylzuur of andere NSAID's tekenen ontwikkelen van astma, nasale poliepen, angioneurotisch oedeem of urticaria
- voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan een vroegere behandeling met NSAID's
- voorgeschiedenis van of actief recidiverend peptisch ulcus/bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen ulceratie of bloeding)
- ernstige verminderde leverfunctie
- ernstige nierinsufficiëntie indien niet gedialyseerd wordt
- gastro-intestinale bloeding, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
- ernstig hartfalen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te controleren (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hieronder).

Bij onvoldoende therapeutisch effect mag de aanbevolen maximale dagelijkse dosering niet overschreden worden, en evenmin mag een bijkomend NSAID toegevoegd worden aan de behandeling omdat dit de toxiciteit kan verhogen terwijl het therapeutisch voordeel niet werd bewezen. Het gelijktijdig gebruik van meloxicam en NSAID's inclusief selectieve cyclo-oxygenase 2 remmers, moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

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

Indien er na enkele dagen geen verbetering optreedt, moet het klinisch voordeel van de behandeling opnieuw geëvalueerd worden.

Er moet gevraagd worden naar een voorgeschiedenis van oesofagitis, gastritis en/of peptisch ulcus zodat deze volledig genezen kunnen worden voordat de behandeling met meloxicam wordt gestart. Er moet systematisch aandacht besteed worden aan het mogelijk optreden van een recidief bij patiënten die behandeld worden met meloxicam en die een dergelijke voorgeschiedenis hebben.

#### ***Gastro-intestinale effecten***

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld met alle NSAID's op om het even welk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwende symptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij toenemende NSAID dosissen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ulcus, in het bijzonder indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling starten in de laagste beschikbare dosis. Een combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden bij deze patiënten, alsook bij patiënten

die gelijktijdig lage dosissen aspirine nodig hebben of die andere geneesmiddelen gebruiken die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, moeten elk ongewoon abdominaal symptoom (in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen) melden, vooral in de beginstadia van de behandeling.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals heparine als curatieve behandeling of toegediend bij geriatrische patiënten, anticoagulantia zoals warfarine of andere niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, inclusief acetylsalicylzuur toegediend in anti-inflammatoire dosissen ( $\geq 1$ g als enkelvoudige inname of  $\geq 3$ g als totale dagelijkse hoeveelheid) (zie rubriek 4.5).

Als een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die meloxicam krijgen, moet het product gestopt worden.

NSAID's moeten met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale ziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

Aangepaste monitoring en advies zijn vereist bij patiënten met een antecedent van hypertensie en/of lichte tot matige congestieve hartinsufficiëntie aangezien vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID.

Bij risicopatiënten wordt klinische monitoring van de bloeddruk aanbevolen in het begin en in het bijzonder tijdens de start van de behandeling met meloxicam.

Gegevens uit klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's inclusief meloxicam (in het bijzonder in hoge dosissen en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische fenomenen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Er bestaan onvoldoende gegevens om een dergelijk risico uit te sluiten voor meloxicam.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestieve hartinsufficiëntie, bewezen ischemisch hartlijden, perifere arterieel lijden, en/of cerebrovasculair lijden mogen alleen na zorgvuldige overweging behandeld worden met meloxicam. Een dergelijke overweging is ook vereist vooraleer een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculair lijden (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

### **Huidreacties**

Levensbedreigende huidreacties, met name exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), werden gemeld bij het gebruik van meloxicam. De patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en de symptomen en moeten strikt gecontroleerd worden op huidreacties. De patiënten lopen het hoogste risico op het optreden van SJS of TEN tijdens de eerste maand van de behandeling. Als symptomen of tekenen van exfoliatieve dermatitis, SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag vaak geassocieerd met blaren of slijmvliesletsels) aanwezig zijn, of in geval van om het even welk ander teken van overgevoeligheid, moet de behandeling met meloxicam gestaakt worden. De beste resultaten bij de behandeling van deze reacties worden verkregen bij vroegtijdige diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. Vroegtijdige

stopzetting is geassocieerd met een betere prognose. Als de patiënt exfoliatieve dermatitis, SJS of TEN heeft ontwikkeld bij het gebruik van meloxicam, mag meloxicam nooit meer opnieuw gebruikt worden bij deze patiënt.

Er zijn gevallen gemeld van fixed drug eruption (FDE) bij gebruik van meloxicam. Meloxicam mag niet opnieuw worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van FDE in verband met meloxicam. Er kan kruisreactiviteit optreden met andere oxicams.

### **Parameters van de lever- en de nierfunctie**

Zoals bij de meeste NSAID's wordt soms in het serum een verhoging van de transaminasen, een toename van serum bilirubine of andere parameters van de leverfunctie, evenals een toename van serum creatinine en bloed ureum stikstof of een verstoring van andere laboratoriumafwijkingen waargenomen. In 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**

NSAID's kunnen, via een inhibitie van het vasodilaterende effect van de renale prostaglandines, een functionele nierinsufficiëntie veroorzaken doordat de glomerulaire filtratie verminderd wordt. Deze bijwerking is dosisafhankelijk. In het begin van de behandeling, of na een dosisverhoging, wordt een nauwgezette controle van de diurese en de nierfunctie aanbevolen bij patiënten met de volgende risicofactoren:

- Ouderen
- Gelijktijdige behandeling zoals ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, sartanen, diuretica (zie rubriek 4.5)
- Hypovolemie (ongeacht de oorzaak)
- Congestief hartfalen
- Nefrotisch syndroom
- Lupus nefropathie
- Ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine <25g/l of Child-Pugh score  $\geq 10$ )

In zeldzame gevallen kunnen NSAID's interstitiële nefritis, glomerulonefritis, renale medullaire necrose of nefrotisch syndroom veroorzaken.

Bij patiënten met terminaal nierfalen onder hemodialyse mag de dosis van meloxicam niet hoger zijn dan 7,5mg. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (d.w.z. bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 25ml/min)

### **Natrium-, kalium- en vochtretentie**

Met NSAID's kan een inductie van natrium-, kalium- en vochtretentie en een interferentie met de natriuretische effecten van diuretica worden waargenomen. Bovendien kan een afname van het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva worden waargenomen (zie rubriek 4.5). Bijgevolg kan oedeem, hartfalen of hypertensie versnellen of verergeren bij patiënten die daar gevoelig voor zijn. Klinische monitoring is bijgevolg noodzakelijk bij risicopatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

### **Hyperkaliëmie**

Hyperkaliëmie kan geassocieerd zijn met diabetes of een gelijktijdige behandeling waarvan bekend is dat ze de kaliëmie verhoogt (zie rubriek 4.5). In dergelijke gevallen wordt een regelmatige controle van de kaliumspiegels aanbevolen.

### **Overige waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door oudere, kwetsbare en verzwakte patiënten, welke daarom extra gecontroleerd dienen te worden. Evenals met andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak verminderd is.

Oudere personen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen op NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Zoals bij andere NSAID's, kan meloxicam de symptomen van onderliggende infectieuze aandoeningen maskeren.

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

### **Hulpstoffen**

#### *Lactose*

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

#### *Natrium*

Dit middel 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 werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### Farmacodynamische interacties

#### *Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en acetylsalicylzuur $\geq 3$ g/dag:*

De combinatie (zie rubriek 4.4) met andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, inclusief acetylsalicylzuur toegediend in anti-inflammatoire dosissen ( $\geq 1$ g bij enkelvoudige inname of  $\geq 3$ g als totale dagelijkse hoeveelheid), wordt niet aanbevolen.

#### *Corticosteroiden (bijv. glucocorticoiden):*

Het gelijktijdig gebruik met corticosteroiden vereist voorzichtigheid omwille van een verhoogd risico op bloeding of gastro-intestinale ulceratie (zie rubriek 4.4).

#### *Anticoagulantia of heparine toegediend bij geriatrische patiënten of in curatieve dosissen:*

Aanzienlijk verhoogd risico op bloedingen, via remming van de plaatjesfunctie en schade aan de gastroduodenale mucosa. NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdig gebruik van NSAID's en anticoagulantia of heparine bij geriatrische patiënten of in curatieve dosissen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

In de overige gevallen van gebruik van heparine, is voorzichtigheid noodzakelijk omwille van een verhoogd risico op bloedingen.

Als dergelijke combinatie niet kan vermeden worden, moet de INR nauwgezet gecontroleerd worden.

*Trombolytica en plaatjesaggregatieremmers:*

Verhoogd risico op bloedingen, via remming van de plaatjesfunctie en schade aan de gastroduodenale mucosa.

*Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs):*

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

*Diuretica, ACE-remmers en Angiotensine-II-receptorantagonisten:*

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verstoorde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verstoorde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Bijgevolg moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, in het bijzonder bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en controle van de nierfunctie moet overwogen worden na het instellen van een gelijktijdige behandeling, en regelmatig daarna (zie ook rubriek 4.4).

*Overige antihypertensiva (bijv.  $\beta$ -blokkers):*

Het antihypertensieve effect van bèta-blokkers kan verminderd zijn (door remming van prostaglandines 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):*

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

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

*Lithium:*

Door een verlaagde renale uitscheiding van lithium kunnen NSAID's 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). Indien deze combinatie toch nodig blijkt, moeten de lithiumspiegels bij instelling, aanpassing en beëindiging van de behandeling met meloxicam gecontroleerd worden.

*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 ontvangen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In het geval dat gecombineerde behandeling noodzakelijk is moeten bloedbeeld en de nierfunctie gecontroleerd worden. Voorzichtigheid is geboden als zowel de NSAID als methotrexaat binnen

3 dagen worden gegeven, de plasmaspiegel van methotrexaat kan dan toenemen en toegenomen toxiciteit veroorzaken.

Ondanks 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 de behandeling met NSAID's (zie boven) (zie rubriek 4.8).

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

##### *Colestyramine*

Colestyramine 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 uur ± 3 uur. Deze interactie is klinisch relevant.

Gelijktijdig gebruik van antacida, cimetidine en digoxine geeft geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteractie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Remming van de prostaglandine synthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryofetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren dat na het gebruik van een prostaglandinesynthetaseremmer in een vroeg stadium van de zwangerschap kan leiden tot een toegenomen risico op miskramen en op cardiale misvormingen en gastroschisis. Het absolute risico op cardiale misvormingen nam toe van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren veroorzaakte de toediening van prostaglandinesynthetaseremmers een toegenomen pre- en post-implantatie verlies en embryofetale letaliteit. Bovendien werden verhoogde incidenties van verschillende malformaties, inclusief cardiovasculaire misvormingen, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthetaseremmer kregen tijdens de organogenetische periode.

Vanaf de 20<sup>e</sup> week van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap meloxicam niet toegediend worden tenzij absoluut noodzakelijk. Als meloxicam wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn. Prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan meloxicam gedurende enkele dagen vanaf de 20<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Het gebruik van meloxicam moet worden gestaakt als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt geconstateerd.

Tijdens het derde trimester kunnen alle remmers van de prostaglandinesynthese:

- de foetus blootstellen aan:
  - aan cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
  - renale disfunctie (zie boven)



- de moeder en de neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antistollingseffect wat al kan voorkomen bij zeer lage doseringen
  - remming van de uteruscontractie, resulterend in een vertraagde bevalling.

Om deze redenen is meloxicam gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Hoewel er geen specifieke ervaring bestaat voor meloxicam, is het bekend dat NSAID's worden uitgescheiden in de moedermelk. Meloxicam is bijgevolg gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

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

Er bestaan geen specifieke studies met betrekking tot het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Op basis van het farmacodynamisch profiel en bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat meloxicam een effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen heeft. Indien er echter sprake is van visuele stoornissen of slaperigheid, duizelingen of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel, dan is het aan te raden rijden of bediening van machines achterwege te laten.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a) Algemene beschrijving

Gegevens uit klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge dosissen en bij langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico van arteriële trombotische fenomenen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA) (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartinsufficiëntie werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID.

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische ulcera, perforatie of GI bloeding, soms fataal, in het bijzonder bij bejaarden, kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gerapporteerd na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

De frequenties van bijwerkingen die hieronder vermeld worden, zijn gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in 27 klinische studies met een behandelingsduur van minstens 14 dagen. De informatie is gebaseerd op klinische studies bij 15197 patiënten die behandeld werden met dagelijkse orale dosissen van 7,5 mg of 15 mg meloxicam tabletten of capsules gedurende een periode van maximaal 1 jaar.

De bijwerkingen die aan het licht kwamen als gevolg van meldingen nadat het product op de markt werd gebracht, zijn ook vermeld.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); 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 niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens)

b) Tabel met bijwerkingen

*Bloed- en lymfevatenstelselaandoeningen*

Soms: anemie

Zelden: abnormale bloedtelling (met inbegrip van differentiële telling), leukopenie, trombocytopenie

Er werden zeer zeldzame gevallen van agranulocytose gemeld (zie rubriek c).

*Immuunsysteemaandoeningen*

Soms: allergische reacties, behalve anafylactische of anafylactoïde reacties

Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reacties

*Psychische stoornissen*

Zelden: stemmingsstoornissen, nachtmerries

Niet bekend: verwarde toestand, desoriëntatie

*Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, slaperigheid

*Oogaandoeningen*

Zelden: gezichtsstoornissen waaronder wazig zicht; conjunctivitis

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: vertigo

Zelden: tinnitus

*Hartaandoeningen*

Zelden: palpaties

Hartfalen werd gemeld in associatie met behandeling met NSAID

*Vaatstelselaandoeningen*

Soms: verhoogde bloeddruk (zie rubriek 4.4), blozen

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zelden: astma bij personen die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak: dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, constipatie, flatulentie, diarree

Soms: occulte of macroscopische gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastritis, oprispingen

Zelden: colitis, gastroduodenale ulcera, oesofagitis

Zeer zelden: gastro-intestinale perforatie

Niet bekend: pancreatitis

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties kunnen soms ernstig en potentieel fataal zijn, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4).

*Lever- of galaandoeningen*

Soms: leverfunctiestoornis (bijv. verhoogde transaminasen of bilirubine)

Zeer zelden: hepatitis

#### *Huid- of onderhuidaandoeningen*

Soms: angio-oedeem, pruritus, rash

Zelden: Ernstige ongewenste huidreacties: Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse werden gemeld (zie rubriek 4.4), urticaria

Zeer zelden: bulleuze dermatitis, erythema multiforme

Niet bekend: fotosensibiliteitsreactie, fixed drug eruption (zie rubriek 4.4)

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: natrium- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 & 4.5), abnormale nierfunctietesten (gestegen serumcreatinine en/of serumureum)

Zeer zelden: acuut nierfalen in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)

#### *Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening*

Soms: oedeem waaronder oedeem van de onderste ledematen

#### c) Informatie over individuele ernstige en/of frequent optredende bijwerkingen

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

#### d) Bijwerkingen die nog niet waargenomen werden bij dit product, maar die algemeen erkend worden als bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan andere stoffen van de klasse

Organische nierletsels die waarschijnlijk leiden tot acute nierinsufficiëntie: zeer zeldzame gevallen van interstitiële nefritis, acute tubulaire necrose, nefrotisch syndroom en papillaire necrose 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 - 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

Bij een acute overdosering met NSAID's blijven de symptomen doorgaans beperkt tot lethargie, sufheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn. Met ondersteunende behandeling zijn deze symptomen over het algemeen reversibel. Gastro-intestinale bloedingen kunnen voorkomen. Ernstige intoxicatie kan leiden tot hypertensie, acute nierinsufficiëntie, leverdysfunctie, ademhalingsdepressie, coma, convulsies, cardiovasculaire collaps en hartstilstand. Bij therapeutische inname van NSAID's zijn anafylactoïde reacties gemeld, en deze kunnen dus ook voorkomen bij een overdosering.

Bij patiënten met een overdosering is een symptomatische en ondersteunende behandeling aangewezen. Uit een klinisch onderzoek is gebleken, dat driemaal daags oraal 4 g colestyramine de uitscheiding van meloxicam versnelt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, oxicamen  
ATC-code: M01AC06

Meloxicam is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) uit de klasse van de oxicamderivaten. Het middel bezit 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 in een hoge biologische beschikbaarheid van 89% na orale toediening (capsule). De tabletten, orale suspensie en capsules zijn bio-equivalent.

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

Na meervoudige toedieningen wordt de steady state binnen 3 tot 5 dagen bereikt. Een éénmalige dagelijkse dosering leidt tot meloxicam plasma concentraties met een relatieve smalle fluctuatie in piek- en dalwaarden in de range 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 (respectievelijk  $C_{min}$  en  $C_{max}$  bij steady-state).

Maximale plasmaspiegels van meloxicam bij steady state worden voor tabletten, capsules en orale suspensie binnen 5 tot 6 uur bereikt. Continue toediening voor meer dan één jaar resulteert in een gelijke concentratie als die gezien nadat steady state voor het eerst bereikt is. De mate van absorptie van meloxicam na orale toediening wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

#### Distributie

Meloxicam is zeer sterk gebonden aan eiwitten in het plasma, vooral aan albumine (99%). Meloxicam dringt goed door in de synoviale vloeistof en geeft concentraties van ongeveer de helft van die in het plasma.

Het distributievolume is laag, gemiddeld 11 l. De interindividuele spreiding is ongeveer 30-40%.

#### Biotransformatie

Meloxicam ondergaat een intensieve hepatische biotransformatie. Er zijn vier verschillende metabolieten geïdentificeerd in de urine, die allen farmacodynamisch inactief zijn. De belangrijkste metaboliet, 5'-carboxymeloxicam (60% van de dosis), wordt gevormd door oxidatie van de intermediaire metaboliet 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook voor een kleiner deel uitgescheiden wordt (9% van de dosis). In vitro studies laten zien dat CYP 2C9 een belangrijke rol speelt in deze metabole route, met een kleine contributie van het CYP 3A4 iso-enzym. De patiënt-peroxidase activiteit is mogelijk verantwoordelijk voor de andere metabolieten, die respectievelijk 16% en 4% van de toegediende dosis bedragen.

## Eliminatie

Meloxicam wordt voornamelijk uitgescheiden via metabolieten. De helft van het middel wordt via de urine uitgescheiden, de andere helft via de ontlasting. Minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd in de ontlasting uitgescheiden, alleen sporen van de moedercomponent worden via de urine uitgescheiden.

De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 20 uur. De totale plasmaklaring heeft een waarde van gemiddeld 8 ml/min.

## Lineariteit/non-lineariteit

Meloxicam laat lineaire farmacokinetiek zien in de therapeutische doseringsrange van 7,5 mg – 15 mg na orale of intramusculaire toediening.

## Speciale patiëntengroepen

### *Lever- en nierfalen*

Noch leverfalen noch mild tot matig nierfalen heeft een substantieel effect op de farmacokinetiek van meloxicam. Bij terminaal nierfalen is het distributievolume toegenomen, de dagelijkse dosering van 7,5 mg moet dan niet overschreden worden (zie paragraaf 4.2).

### *Ouderen*

Gemiddelde plasmaklaring bij steady state bij ouderen was iets lager dan de klaring gemeten bij jongeren.

## **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Bij dieren is aangetoond dat bij het gebruik van een prostaglandinesynthetaseremmer een toename geeft van het verlies van pre- en post implantatie en embryofetale letaliteit. Tevens is er een toename in de incidentie van verschillende misvormingen, inclusief cardiovasculair, bij dieren die behandeld zijn met een prostaglandinesynthetaseremmer tijdens de orgaangenetische periode.

Orale reproductie toxiciteitsstudies met meloxicam in de rat hebben een remmend effect op de ovulatie en innesteling aangetoond en embryotoxische effecten (verhoogde resorptie) bij toxische maternale doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger.

De betrokken doseringen in mg/kg waren een factor 5 tot 10 hoger dan de klinische doseringen (7,5-15 mg), op basis van een lichaamsgewicht van 75 kg. Verder is aan het eind van de zwangerschap een foetotoxisch effect waargenomen, gelijk aan dat van andere prostaglandinesynthetaseremmers. Er zijn geen mutagene effecten aangetoond bij *in vitro* en *in vivo* studies. Bij doseringen, die veel hoger waren dan 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**

Natriumcitraat  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Povidon K-30  
Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide  
Crospovidon A  
Magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/aluminium-blisterverpakkingen of PVC/PE/PVDC/aluminium- blisterverpakkingen, verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 500 (10x50) tabletten.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Meloxicam Teva 7,5 mg tabletten: BE276823  
Meloxicam Teva 15 mg tabletten: BE276832

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/10/2005
- B. Datum van laatste verlenging: 23/12/2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

- A. Datum van herziening van de SKP: 11/2023.
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 11/2023.