

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mobic® 15 mg/1,5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 10 mg meloxicam.

Een ampul met 1,5 ml oplossing bevat 15 mg meloxicam in de vorm van een enolaat-zout dat in situ wordt gevormd tijdens het productieproces.

Hulpstoffen met bekend effect

Bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Gele oplossing met een lichtgroene tint.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende symptomatische behandeling van acute opstoten van reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans, indien andere toedieningswegen ongeschikt zijn.
- Mobic oplossing voor injectie is geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eenmaal daags één injectie van 15 mg.

DE DOSIS VAN 15 MG PER DAG NIET OVERSCHRIJDEN.

De behandeling dient normaal gezien te worden beperkt tot een enkele injectie bij aanvang van een behandeling en kan in bepaalde uitzonderingsgevallen maximaal 2 tot 3 dagen worden voortgezet (d.w.z. wanneer andere toedieningswegen niet mogelijk zijn).

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 symptomatische pijnbestrijding en de respons op de behandeling dienen periodiek geëvalueerd te worden.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (zie rubriek 5.2)

De aanbevolen dosering voor oudere patiënten is 7,5 mg per dag (een halve ampul van 1,5 ml) (zie ook rubriek 4.2 'Patiënten met verhoogde kans op bijwerkingen' en 4.4).

Patiënten met verhoogde kans op bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Bij patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen, bijvoorbeeld voorgeschiedenis van een gastro-intestinale aandoening of risicofactoren op cardiovasculaire aandoeningen, dient de behandeling te starten met een dosis van 7,5 mg per dag (een halve ampul van 1,5 ml).

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij niet-gedialyseerde ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten op hemodialyse met nierinsufficiëntie in een eindfase dient de dosis van 7,5 mg per dag niet te worden overschreden (een halve ampul van 1,5 ml).

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (patiënten met een creatinineklaring groter dan 25 ml/min) is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

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

Pediatrische patiënten

Mobic 15 mg/1,5 ml oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren onder 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik.

Mobic 15 mg/1,5 ml oplossing voor injectie wordt onder aseptische omstandigheden diep intramusculair in het bovenste kwadrant van de bil toegediend. Bij herhaalde toediening wordt aanbevolen om de linker- en rechterzijde af te wisselen. Voorafgaand aan het injecteren is het belangrijk te controleren of de punt van de naald zich niet in een bloedvat bevindt.

De injectie dient onmiddellijk te worden gestopt in geval van ernstige pijn tijdens de injectie.

Bij een heup-prothese dient de injectie aan de andere zijde te worden ingebracht.

Bij verderzetting van de behandeling dient de orale toedieningsweg (tabletten) te worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding').
- Kinderen en jongeren onder 18 jaar.
- Overgevoeligheid voor stoffen met een gelijksoortige werking zoals niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en aspirine. Meloxicam niet toedienen aan patiënten die na toediening van aspirine of andere NSAID's tekenen van astma, nasale poliepen, angio-oedeem of urticaria vertonen.
- Een ziektegeschiedenis met gastro-intestinale bloeding of perforatie gerelateerd aan een voorgaande behandeling met NSAID's.
- Actieve of een ziektegeschiedenis van terugkerende maagzweren/-bloedingen (twee of meer periodes van aangetoonde zweren of bloedingen).
- Ernstig verminderde leverfunctie.
- Ernstige nierinsufficiëntie indien niet gedialyseerd wordt.
- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingstoornissen.
- Hemostatische stoornissen of gelijktijdige behandeling met anticoagulantia (contra-indicatie gerelateerd aan de wijze van toediening).
- 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 risico's hieronder).

Bij onvoldoende therapeutisch effect mag de aanbevolen maximale dagdosering niet overschreden worden en mag de behandeling niet uitgebreid worden met een extra NSAID. Dit is omdat hierdoor de toxiciteit kan toenemen, terwijl het therapeutische voordeel ervan niet is aangetoond. Het gelijktijdig gebruik van meloxicam en andere NSAID's, inclusief cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers, dient vermeden te worden.

Meloxicam is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten die nood hebben aan een verlichting van acute pijn.

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

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

Gastro-intestinale effecten

Voor alle NSAID's zijn gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die soms fataal kunnen zijn, gemeld op elk moment tijdens de behandeling. Deze zijn gemeld met of zonder waarschuwend 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 maagzweren, 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, als ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis aspirine of andere geneesmiddelen die het risico op gastro-intestinale bijwerkingen 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.

Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het risico op ulceraties of bloedingen verhogen, zoals heparine dat curatief of geriatrisch wordt aangewend, andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of acetylsalicylzuur, gegeven bij doses van ≥ 500 mg enkelvoudige inname of ≥ 3 g totale dagelijkse hoeveelheid, wordt de combinatie met meloxicam niet aanbevolen (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 en onder strikt toezicht 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).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of matige vorm van hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretenie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's. Klinische monitoring is ten eerste aan te raden in geval van hoog risico patiënten zowel bij het initiëren van de behandeling met meloxicam als bij baseline.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's waaronder 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, met inbegrip van een voorbijgaand ischemisch accident, 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).

Huidreacties

Levensbedreigende huidreacties van Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld tijdens het gebruik van meloxicam. Patiënten dienen het advies te krijgen over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Het grootste risico op het voorkomen van SJS en TEN is tijdens de eerste weken van de behandeling. De behandeling met meloxicam moet worden gestaakt als symptomen of tekenen van SJS of TEN (bv. progressieve huiduitslag vaak met blaarvorming of beschadiging van de slijmvliezen) aanwezig zijn. De beste resultaten voor een goede behandeling van SJS en TEN worden verkregen door een vroege diagnose en onmiddellijke beëindiging van enig verdacht geneesmiddel. Snel staken wordt in verband gebracht met een betere prognose. Inname van meloxicam mag nooit meer worden gestart bij patiënten die SJS of TEN hebben ontwikkeld tijdens het gebruik van meloxicam.

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 fixed drug eruption in verband met meloxicam. Er kan kruisreactiviteit optreden met andere oxicams.

Lever- en nierfunctie parameters

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 serumcreatinine en bloed ureum stikstof of een verstoring van andere biologische parameters 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 te worden en aanvullend onderzoek te worden gedaan.

Functioneel nierfalen

NSAID's kunnen, door het inhiberen van de vasodilaterende werking van renale prostaglandines, nierfalen veroorzaken door de reductie van de glomerulaire filtratie. Deze bijwerking is dosisafhankelijk. Bij het begin van de therapie, of na dosisverhoging, wordt aanbevolen de nierfunctie inclusief het diuresevolume bij patiënten met de volgende risicofactoren in de gaten te houden:

- Ouderen
- Gelijktijdige behandeling, zoals met ACE remmers, angiotensine II antagonisten, sartanen, diuretica (zie rubriek 4.5)
- Hypovolemie (ongeacht de oorzaak)
- Congestief hartfalen
- Nierfunctiestoornis
- Nefrotisch syndroom
- Lupus nefropatie
- Ernstige leverfunctiestoornis (serum albumine <25g/l of Child-Pugh score ≥10)

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

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 noodzakelijk.

Natrium- en waterretentie

Natrium- en waterretentie met mogelijk oedeem, hypertensie of toenemen van hypertensie, toename van hartfalen. Klinisch toezicht is noodzakelijk zodra er behandeling van hypertensie of hartfalen plaatsvindt. Een afname in antihypertensief effect kan optreden (zie rubriek 4.5).

Inductie van natrium-, kalium- en waterretentie en interferentie met de natriumdiuretische werking van diuretica en bijgevolg een mogelijke verslechtering van de toestand van patiënten met hartfalen of hypertensie kan voorkomen bij het gebruik van NSAID's (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan vaker voorkomen bij diabetes of bij gelijktijdig gebruik van middelen die de kaliumspiegel verhogen (zie rubriek 4.5). In deze gevallen dient regelmatige controle van de kaliumwaarden plaats te vinden.

Combinatie met pemetrexed

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie die pemetrexed toegediend krijgen, moet het gebruik van meloxicam onderbroken worden vanaf ten minste 5 dagen voor, op de dag zelf, en ten minste 2 dagen na toediening van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door oudere, kwetsbare en verzwakte patiënten.

Extra oplettendheid is geboden bij deze groep patiënten. Evenals met andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak verminderd is. Ouderen hebben een verhoogde kans op bijwerkingen bij gebruik van NSAID's, vooral van gastro-intestinale bloedingen en perforaties, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

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

Zoals bij andere NSAID's die intramusculair worden toegediend, kunnen abscessen en necrose optreden op de plaats van injectie.

Het gebruik van meloxicam kan de vrouwelijke 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 (zie rubriek 4.6).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml ampul, dat wil zeggen dat het dus nagenoeg natriumvrij is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Risicofactoren op uitlokken van hyperkaliëmie

Bepaalde geneesmiddelen of groepen van geneesmiddelen kunnen leiden tot hyperkaliëmie: kaliumzouten, kalium sparende diuretica, angiotensine converterend enzym (ACE) remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, (laagmoleculaire of ongefractioneerde) heparines, cyclosporine, tacrolimus en trimethoprim. Het ontstaan van hyperkaliëmie is mede afhankelijk van bijkomende factoren. Combinatie van meloxicam met bovengenoemde geneesmiddelen verhoogd het risico op het ontstaan van hyperkaliëmie.

Farmacodynamische interacties

Andere NSAID's en acetylsalicylzuur

Het gelijktijdig gebruik van meloxicam met andere NSAID's of acetylsalicylzuur, gegeven bij doses van ≥ 500 mg enkelvoudige inname of ≥ 3 g totale dagelijkse hoeveelheid, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden (vb. glucocorticoïden)

Door de verhoogde kans op gastro-intestinale ulceratie of bloeding dient het gecombineerde gebruik van meloxicam met corticosteroiden met voorzorg te gebeuren.

Anticoagulantia of heparine

Verhoogde kans op bloedingen neemt toe door remming van de plaatjesfunctie en door aantasting van het gastroduodenale slijmvlies. NSAID's verhogen mogelijk het effect van anticoagulantia, zoals warfarine (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en NSAID's of curatief of geriatrisch toegediend heparine wordt niet aanbevolen. Vanwege de intramusculaire toediening, is meloxicam oplossing gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Alle andere gevallen van heparine gebruik (bv. preventieve dosis) dienen met de grootste voorzorg te gebeuren door de verhoogde kans op bloeding.

Trombolytica en trombocytenaggregatieremmers

De kans op bloedingen neemt toe door remming van de functie van de bloedplaatjes en door aantasting van het gastroduodenale slijmvlies.

Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

Verhoogde kans op gastro-intestinale bloeding.

Diuretica, ACE remmers en angiotensine II receptor antagonisten

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve middelen verminderen. Bij sommige patiënten met gecompromitteerde nierfunctiestoornis (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met gecompromitteerde nierfunctiestoornis) kan de gelijktijdige toediening van een ACE remmer of een angiotensine II antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen resulteren in verdere afname van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, welke doorgaans reversibel is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er dient overwogen te worden de nierfunctie te monitoren na het starten van combinatietherapie en periodiek daarna (zie ook rubriek 4.4).

Overige antihypertensiva (bijv. β -blokkers)

Zoals bij ACE-remmers en angiotensine II receptor antagonisten, kan het antihypertensieve effect van beta-blokkers verminderd zijn (door remming van prostaglandines met vasodilaterend effect).

Calcineurine inhibitoren (vb. ciclosporine, tacrolimus)

De nefrotoxiciteit van calcineurine inhibitoren 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.

Deferasirox

Gelijktijdig gebruik van meloxicam en deferasirox kan de kans op gastro-intestinale bijwerkingen verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen.

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. Indien deze combinatie toch nodig blijkt, moeten de lithiumspiegels bij instelling, aanpassing en beëindiging van de behandeling met meloxicam zorgvuldig 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).

Pemetrexed

Bij gelijktijdige gebruik van meloxicam en pemetrexed bij patiënten met een creatineklaring van 45 tot 79 ml/min, moet het gebruik van meloxicam worden onderbroken vanaf 5 dagen voor, op de dag zelf, en 2 dagen na toediening van pemetrexed. Als een combinatie van meloxicam en pemetrexed noodzakelijk is, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale bijwerkingen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring beneden 45 ml/min), wordt gelijktijdig gebruik van meloxicam en pemetrexed niet aanbevolen.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatineklaring $\geq$ 80 ml/min) kunnen doses van 15 mg meloxicam de eliminatie van pemetrexed verminderen waardoor het optreden van bijwerkingen van pemetrexed kan toenemen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdige toediening van 15 mg meloxicam en pemetrexed bij patiënten met een normale nierfunctie (creatineklaring $\geq$ 80 ml/min).

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 $\pm$ 3 uur. Deze interactie is klinisch relevant.

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

Orale antidiabetica (sulfonylurea, nateglinide)

Meloxicam wordt bijna volledig door levermetabolisme geëlimineerd, waarbij ongeveer twee derde door cytochroom (CYP) P450 enzymen gemedieerd wordt (CYP 2C9 als belangrijkste route en CYP 3A4 als minder belangrijke route) en één derde door andere routes zoals oxidatie van peroxidasen. Er moet rekening met een potentiële farmacokinetische interactie gehouden worden wanneer meloxicam en geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze CYP 2C9 en/of CYP 3A4 remmen of er door gemetaboliseerd worden, gelijktijdig toegediend worden. Interacties via CYP 2C9 kunnen verwacht worden in combinatie met medische producten zoals orale antidiabetica (sulfonylurea, nateglinide), wat kan leiden tot verhoogde plasmawaarden van deze geneesmiddelen en meloxicam. Patiënten die meloxicam gelijktijdig met sulfonylurea of nateglinide gebruiken, moeten aandachtig op hypoglycemie onderzocht worden.

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan negatief werken op de zwangerschap en/of de embryofetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op een miskraam en op cardiale malformatie en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap.

Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was toegenomen van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. In preklinisch onderzoek is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteert in een toename van pre- en post- innestelingsverlies en embryofetale letaliteit. Tevens zijn verhoogde incidenties van diverse misvormingen, inclusief cardiovasculaire, waargenomen in preklinisch onderzoek die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van organogenese.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam oligohydramnios veroorzaken als gevolg van nierfunctiestoornissen bij de foetus. Dit kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen van ductus arteriosus vernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom, tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap dient meloxicam niet gebruikt 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 de 20e zwangerschapsweek moet prenatale monitoring op oligohydramnio en ductus arteriosus vernauwing worden overwogen. Meloxicam moet worden beëindigd indien oligohydramnio of ductus arteriosus constrictie wordt geconstateerd. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
 - renale dysfunctie (zie boven); de moeder en de neonat, aan het eind van de zwangerschap, aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-stollingseffect dat zelfs bij erg lage doseringen kan voorkomen
 - remming van de baarmoedercontractie resulterend in een verlate of verlengde bevalling.

Als gevolg hiervan is meloxicam gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Ondanks dat er geen specifieke ervaring met meloxicam bij mensen bestaat, is van NSAID's bekend dat ze overgaan in de moedermelk. Meloxicam werd in de melk van zogende dieren gevonden. Toediening wordt daarom niet aangeraden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van meloxicam, net als bij andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de cyclooxygenase/prostaglandine synthese remmen, kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en is daarom niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger raken of die een onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, dient daarom het staken van meloxicam overwogen te worden.

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

Er zijn geen specifieke studies naar het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

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 visusstoornissen, waaronder wazig zien, duizeligheid, slaperigheid, draaiduizeligheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel, dan is het aan te raden om het rijden of het bedienen van machines achterwege te laten.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

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

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in associatie met NSAID behandelingen.

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

Ernstige huidreacties (SCARs): Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

De frequentie van bijwerkingen die hieronder aangegeven wordt, is gebaseerd op het optreden van bijwerkingen in 27 klinische studies met een behandelingsduur van minstens 14 dagen. De gegevens zijn gebaseerd op klinisch onderzoek met 15 197 patiënten die behandeld zijn met een dagelijkse orale dosis van 7,5 of 15 mg meloxicam tabletten of capsules gedurende een periode tot 1 jaar. Bijwerkingen die zijn gemeld in relatie tot het gebruik van het op de markt zijnde product zijn ook mee opgenomen.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd met de volgende frequenties:

Zeervak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 (met inbegrip van de WBC), leukopenie, trombopenie

Zeervak zijn gevallen van agranulocytose gemeld (zie paragraaf c).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Niet- anafylactische /anafylactoïde allergische reacties

Niet bekend: Anafylactische /anafylactoïde reacties, inclusief anafylactische shock

Psychische stoornissen

Zelden: Stemmingsstoornissen en nachtmerries

Niet bekend: Desoriëntatie en verwarring

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn

Soms: Duizelingen, slaperigheid

Oogaandoeningen

Zelden: Visuele stoornissen met wazig zien, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

Zelden: Tinnitus

Hartaandoeningen

Zelden: Palpaties

Hartfalen werd gemeld bij behandeling met NSAID's

Bloedvataandoeningen

Soms: Verhoging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4), opvliegers

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Het optreden van astma-aanvallen bij bepaalde patiënten, die allergisch waren voor aspirine of andere NSAID's.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Aandoeningen van het maagdarmsstelsel zoals dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, flatulentie, diarree

Soms: Gastro-intestinale bloeding (occult of macroscopisch), stomatitis, gastritis, eructatie

Zelden: Colitis, gastroduodenale ulcera, oesofagitis,

Zeer zelden: Gastro-intestinale perforatie

Onbekend: Pancreatitis

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

Lever- en galaandoeningen

Soms: Aandoening van de leverfunctie (verhoogde waarden van transaminasen of bilirubine)

Zeer zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Jeuk, rash, angio-oedeem

Zelden: Urticaria, Stevens-Johnson Syndroom en toxische epidermale necrolysis,

Zeer zelden: Reacties met blaarvorming, erythema multiforme

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Natrium- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.4 en 4.5), abnormale nierfunctietest (verhoogd serumcreatinine of -ureum)

Zeer zelden: Acuut nierfalen bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4.)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Onbekend: Onvruchtbaarheid bij de vrouw, vertraagde ovulatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Pijn op de plaats van injectie, zwelling op de plaats van injectie.

Soms: Oedeem waaronder oedeem van de onderste ledematen

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

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

d) Bijwerkingen welke niet gezien zijn in relatie tot dit product, maar welke algemeen geaccepteerd zijn als van toepassing op andere middelen in deze klasse

Organische nierbeschadiging die waarschijnlijk resulteert in acuut nierfalen: geïsoleerde gevallen van interstitieel nefritis, acute tubulaire necrose, nephrotisch syndroom en papillaire necrose zijn gerapporteerd (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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie.

Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een acute overdosering met NSAID's blijven de symptomen doorgaans beperkt tot lethargie, slaperigheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn. Bij ondersteunende zorg 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.

Behandeling

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: Anti-inflammatoire en antireumatische producten, non-steroiden; Oxicam.

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 volledig geabsorbeerd na i.m. toediening. De relatieve biologische beschikbaarheid is vergeleken met orale toediening bijna 100%. Het is daarom niet nodig de dosis aan te passen bij de overgang van i.m. naar orale behandeling. Na een i.m. injectie van 15 mg worden piek-plasmaconcentraties van $\pm 1,6$ - $1,8$ - $\mu\text{g/ml}$ in 1-6 uur bereikt.

Distributie

Meloxicam is 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, d.w.z. ongeveer 11 l na intramusculaire of intraveneuze toediening, en vertoont een interindividuele spreiding in de grootte van 7 – 20%. Het distributievolume na meervoudige orale toediening van meloxicam (7,5 tot 15 mg) is ongeveer 16 l met een spreidingscoëfficiënt variërend van 11 tot 32%.

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 isoenzym. 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 in de vorm van 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 varieert tussen 13 en 25 uur na orale, intramusculaire en intraveneuze toediening. De totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 7 – 12 ml/min na enkelvoudige orale, of intraveneuze toediening.

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

Patiënten met een verminderde lever- en nierfunctie

Leverinsufficiëntie noch milde tot matige nierinsufficiëntie heeft een substantieel effect op de farmacokinetiek van meloxicam. Proefpersonen met matig verminderde nierfunctie hadden een significant hogere totale klaring. Verminderde eiwitbinding is waargenomen bij patiënten met terminaal nierfalen. Bij terminaal nierfalen kan het toegenomen distributievolume resulteren in hogere concentraties van vrij meloxicam (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Ouderen

Oudere mannelijke proefpersonen vertoonden gelijke gemiddelde farmacokinetische parameters in vergelijking met jonge mannelijke proefpersonen. Oudere vrouwelijke proefpersonen vertoonden hogere AUC-waarden en langere eliminatie halfwaardetijden in vergelijking met jonge proefpersonen van beide geslachten. De gemiddelde plasmaklaring bij steady state bij ouderen was iets lager dan de klaring gemeten bij jongeren (zie rubriek 4.2).

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 werden gevonden bij hoge doses en chronische toediening bij twee diersoorten.

Orale reproductie toxiciteitsstudies 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 en hoger. Studies naar de toxiciteit op de reproductie in ratten en konijnen liet geen teratogeniteit zien bij orale doseringen tot 4 mg/kg in ratten en 80 mg/kg in konijnen.

De betrokken doseringen in mg/kg waren 5 tot 10 maal hoger dan de klinische doseringen (7,5 -15 mg), op basis van een lichaamsgewicht van 75 kg.

Verder is aan het einde van de zwangerschap een foetotoxisch effect waargenomen, gelijk aan dat van de andere prostaglandine-synthetaseremmers.

Niet-klinische studies tonen aan dat meloxicam in de melk van zogende dieren gevonden kan worden. 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

Meglumine, glycofurol, poloxameer 188, natriumchloride, glycine, natriumhydroxide, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel met *geen ander* geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,5 ml in een ampul van 2 ml (kleurloos glas, type I); dozen met 1, 2, 3, 5, 25, 30 of 50 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik alleen heldere oplossingen zonder deeltjes. Voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

Belgium: BE227902

Luxembourg: 944/10120891

- 0305325 : 1 ampoule
- 0305339 : 2 ampoules
- 0305342 : 3 ampoules
- 0305356 : 5 ampoules
- 0305373 : 30 ampoules
- 0305387 : 50 ampoules

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

01.10.2001 - 05.08.2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 07/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023