Mobic

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Mobic® 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 15 mg de méloxicam

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalant à 19,0 mg de lactose anhydre.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé rond, sécable, jaune pâle, marqué d'un côté du logo de la firme et de l'autre d'une incision avec le code 77C/77C.
Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.
- Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.
- Mobic comprimé est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 16 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose quotidienne doit être prise en une seule fois.
La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).
La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

- Poussées aiguës d'arthrose : 7,5 mg/jour (1/2 comprimé à 15 mg). En cas de besoin, en l'absence d'amélioration, la posologie peut être augmentée à 15 mg/jour (1 comprimé à 15 mg).
- Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante : 15 mg/jour (1 comprimé à 15 mg).

(Voir aussi le paragraphe « populations particulières »).
En fonction de l'effet thérapeutique, la dose pourra être réduite à 7,5 mg/jour (1/2 comprimé à 15 mg).

NE PAS DÉPASSER LA POSOLOGIE DE 15 MG/JOUR.

Populations particulières

Sujets âgés (voir rubrique 5.2)
En traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour (voir aussi rubrique 4.2 « Patients présentant un risque accru d'effets indésirables » et rubrique 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.
Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min).
Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2)
Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. (Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
Mobic 15 mg comprimé est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3).

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

Mode d'administration

Voie orale.
Mobic 15 mg comprimé est pris avec de l'eau ou un autre liquide, au cours d'une prise de nourriture.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ;
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement ») ;
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans ;
- Hypersensibilité aux molécules d'activité proche, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine. Le méloxicam ne doit pas être administré aux patients ayant développé des signes d'asthme, des polypes nasaux, des œdèmes de Quincke ou de l'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS ;
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- Antécédents ou affection actuelle d'ulcère peptique ou hémorragie récurrents (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ;
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère ;
- Insuffisance rénale sévère non dialysée ;
- Hémorragies gastro-intestinales, antécédents d'hémorragies cérébrales ou de toute autre nature ;
- 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 la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « effets gastro-intestinaux » et « effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous).

En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé.
L'utilisation concomitante du méloxicam avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

L'utilisation du méloxicam n'est pas appropriée pour le traitement des douleurs aigües.

En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.

En cas d'antécédents d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcères peptiques, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récidives.

Effets gastro-intestinaux
Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

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

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

Chez les patients recevant des traitements susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les patients âgés, les anticoagulants tels que la warfarine, ou les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou l'aspirine donnée à des doses ≥ 500mg en prise unique ou ≥3g par jour, l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant du méloxicam le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (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, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.
Une surveillance clinique de la pression artérielle chez les patients à risque est recommandée au cours du traitement par le méloxicam, et plus

particulièrement au moment de l'initiation du traitement.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, y compris le méloxicam (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur 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, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral 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 mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées lors de l'utilisation du méloxicam. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, et surveillés étroitement pour des réactions cutanées. Le risque le plus élevé de survenue de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est pendant les premières semaines de traitement. Si les symptômes ou signes de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent avec des cloques ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement par méloxicam doit être interrompu. Le diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect est à l'origine des meilleurs résultats pour le traitement du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell lors de l'utilisation du méloxicam, le méloxicam ne doit jamais être réintroduit 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 des fonctions hépatique et rénale
Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes. Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.

Insuffisance rénale fonctionnelle
Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la fonction rénale incluant le volume de diurèse est recommandée lors de l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- Patient âgé
- Traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5)
- Hypovolémie (quelle qu'en soit la cause)
- Insuffisance cardiaque congestive
- Insuffisance rénale
- Syndrome néphrotique
- Néphropathie lupique
- Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10)

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

La dose de méloxicam ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale à un stade terminal et qui sont hémodialysés. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (c'est-à-dire chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 25 ml/min).

Rétention sodique, potassique et hydrique
Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peut survenir avec l'utilisation d'AINS. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5). En conséquence, des oedèmes, une insuffisance cardiaque ou une hypertension peuvent survenir ou être aggravés chez les patients prédisposés. Une surveillance clinique est donc nécessaire pour 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 connus pour leur effet hyperkaliémant (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.

Association au pemetrexed
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par le pemetrexed, 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 pemetrexed (voir rubrique 4.5).

Autres mises en garde et précautions
Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées. Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.

Le méloxicam 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 (voir rubrique 4.6).

Mobic 15 mg comprimé contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas être traités par ce médicament.

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

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

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 hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 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 triméthoprime.
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 Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et aspirine
L'administration concomitante (voir rubrique 4.4) du méloxicam avec d'autres AINS ou l'aspirine donnée à des doses ≥ 500 mg en prise unique ou ≥ 3g par jour n'est pas recommandée.

Corticoïdes (par exemple les glucocorticoïdes)
L'utilisation concomitante avec les corticoïdes nécessite de la prudence en raison de l'augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

Anticoagulants ou héparine
Risque considérablement accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et lésion de la muqueuse gastro-duodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Dans les autres cas (par exemple à doses préventives), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru.
Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée.

Thrombolytiques et anti-agrégants plaquettaires
Risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et lésion de la muqueuse gastro-duodénale.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (voir rubrique 4.4).

Autres agents anti-hypertenseurs (y compris les bêta-bloquants)
Comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet anti-hypertenseur des bêta-bloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur).

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

Deferasirox
L'administration concomitante de méloxicam et de deferasirox 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
Les AINS augmentent la lithiémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée. Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithiémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam.

Méthotrexate
Les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (voir rubrique 4.4).
Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale. En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale est nécessaire. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate.
Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de

méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut). (Voir rubrique 4.8).

Pemetrexed
Lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec le pemetrexed 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 pemetrexed. Si l'administration concomitante du méloxicam et du pemetrexed 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 pemetrexed 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 pemetrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pemetrexed. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec le pemetrexed 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)

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

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.

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

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 avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues des études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparoschisis. Le risque absolu de malformation cardiaque est augmenté de moins de 1% à environ 1,5%. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.
Dans les études précliniques, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré-et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale. De plus, une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris cardiovasculaires, a été observée dans les études précliniques lors de l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogénèse.

À partir de la 20e semaine d'aménorrhée, l'utilisation du 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. De plus, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés après le traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résorbés après l'arrêt du traitement.

En conséquence, à moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation du méloxicam est à éviter au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse. En cas d'utilisation du méloxicam chez une femme souhaitant concevoir, ou au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse, la dose devra être aussi faible que possible, et la durée du traitement aussi courte que possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et du rétrécissement du canal artériel doit être envisagée après une exposition au méloxicam pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec le méloxicam doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de rétrécissement du canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le fœtus :
- à une toxicité cardiopulmonaire (rétrécissement/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire),
- à une altération de la fonction rénale (voir ci-dessus).la mère et l'enfant, à la fin de la grossesse :
- à une augmentation du temps de saignement, un effet anti-agrégant, pouvant survenir même à très faible dose,
- à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

En conséquence, le méloxicam est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement
Bien qu'aucune donnée spécifique chez l'homme ne soit disponible pour le méloxicam, les AINS sont connus pour passer 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

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

4.8 Effets indésirables

a) Description générale

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au 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, douleur abdominale, melæna, hématémèse, stomatite ulcérative, 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 : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Les fréquences des évènements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés au cours de 27 essais cliniques, avec une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 15197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à un an.
Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000, <1/100) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000) ; très rare (<1/10.000) ; indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

b) Tableau des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique
Peu fréquent : Anémie
Rare : Anomalies de la numération de la formule sanguine (incluant numération différentielle des globules blancs): leucopénie, thrombopénie.
De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir section c).

Affections du système immunitaire
Peu fréquent : Réactions allergiques autres que réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.
Indéterminé : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques
Rare : Humeur altérée, cauchemars.
Indéterminé : Etat confusionnel, désorientation.

Affections du système nerveux
Fréquent : Céphalées.
Peu fréquent : Etourdissements, somnolence.

Affections oculaires
Rare : Troubles de la vue, notamment vision floue ; conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquent : Vertiges.
Rare : Acouphène.

Affections cardiaques
Rare : Palpitations.
Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec un traitement pas les AINS.

Affections vasculaires
Peu fréquent : Augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4), flush.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Rare : Asthme chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : Troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhées.
Peu fréquent : Hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation.
Rare : Colite, ulcères gastro-duodénaux, oesophagite.
Très rare : Perforations gastro-intestinales.
Indéterminé : Pancréatite

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

Affections hépatobiliaires
Peu fréquent : Anomalies de la fonction hépatique (par exemple augmentation des transaminases ou de la bilirubine)
Très rare : Hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : Angioedème, prurit, éruption cutanée.
Rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, urticaire.
Très rare : Dermatose bulleuse, érythème polymorphe.
Indéterminé : Réactions de photosensibilité, érythème pigmenté fixe (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : Rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), anomalie des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique).
Très rare : Insuffisance rénale aiguë en particulier chez certains patients à risque (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein
Indéterminée : Infertilité féminine, retard d'ovulation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Peu fréquent : Œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

c) Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes

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

d) Effets indésirables non observés à ce jour avec le médicament, mais généralement connus pour être liés à l'administration d'autres produits de la même classe

Lésions rénales organiques entraînant une insuffisance rénale aiguë : des cas isolés de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique et nécrose des papilles rénales ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
En cas de surdosage aigu aux AINS, les symptômes sont limités à une léthargie, une somnolence, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, généralement réversibles avec un traitement adapté. Des hémorragies gastro-intestinales peuvent survenir. Un surdosage sévère peut conduire à une hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une atteinte hépatique, une détresse respiratoire, un coma, des convulsions, un collapsus cardio-vasculaire et un arrêt cardiaque. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées au cours de traitements par AINS et peuvent survenir en cas de surdosage.

Traitement
En cas de surdosage aux AINS, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Lors d'un essai clinique, une accélération de l'élimination du méloxicam a été mise en évidence suite à l'administration par voie orale de cholestyramine (4 g, 3 fois par jour).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmacothérapeutique : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, Oxicam
Code ATC : M01AC06.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastrointestinal et présente une biodisponibilité absolue d'environ 90 % après administration orale sous forme de gélule. La bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable.

Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales médianes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).
Après administration de doses réitérées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Lors d'une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques moyennes varient entre 0,4 à 1,0 µg/ml pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 µg/ml pour une dose de 15 mg (Valeurs des Cmin et Cmax à l'état d'équilibre), avec une amplitude assez faible. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 heures à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. Lors de traitements en continu sur des périodes de plus d'un an, les concentrations plasmatiques sont comparables à celles observées à l'état d'équilibre lors de l'initiation du traitement.
L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration au milieu d'un repas ou de façon concommitante avec des antiacides minéraux.

Distribution
Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99%). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique.
Le volume de distribution est faible, d'environ 11 litres après l'administration I.M. ou I.V., et montre des variations interindividuelles de l'ordre de 7 à 20 %. Le volume de distribution après l'administration de doses orales multiples de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 litres avec des coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

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

Elimination
Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5% de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les faeces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.
La demi-vie moyenne d'élimination varie entre 13 et 25 heures après l'administration orale, I.M. et I.V. La clairance plasmatique totale est de 7 à 12 ml/min après l'administration de doses uniques, par voie orale, intraveineuse ou rectale.

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

Populations particulières
Patients présentant une insuffisance hépatique/rénale
Une insuffisance hépatique, ou rénale à un stade léger à modéré, n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ont eu une élimination totale du médicament plus élevée. La liaison aux protéines est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Dans les cas d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam (voir rubrique 4.2 et 4.3).

Patients âgés
Les hommes âgés ont présenté des paramètres pharmacocinétiques moyens similaires à ceux des hommes jeunes. Les femmes âgées ont montré des valeurs d'ASC plus élevées et une demi-vie d'élimination plus longue comparé aux sujets jeunes des deux sexes. La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les études de reproduction par voie orale ont mis en évidence une baisse du nombre des ovulations, une inhibition du taux d'implantation et des effets embryotoxiques (augmentation du taux de résorption) pour des doses maternotoxiques de 1 mg/kg et plus chez le rat. 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.

Ces doses étaient 5 à 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique (7,5 – 15 mg), sur la base d'une dose exprimée en mg/kg (pour une personne de 75 kg). Des effets foeto-toxiques à la fin de la gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été observés. Des études non cliniques ont montré que le méloxicam peut être retrouvé dans le lait d'animaux allaitants. Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests *in vitro* et *in vivo*. Le méloxicam ne s'est montré carcinogène ni chez le rat, ni chez la souris, à des doses nettement supérieures à celles utilisées en clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone K25, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate 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, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 et 1000 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgium : BE174352
Luxembourg : 2010120910

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

02.04.1996 - 05.08.2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20/02/2026
1