Mobic

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mobic® 15 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 15 mg meloxicam

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat lactosemonohydraat equivalent aan 19,0 mg watervrij lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Licht gele ronde, deelbare tablet met het logo van het bedrijf op één zijde en een breukstreep met 77C/77C op de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende symptomatische behandeling van acute opstoten van artrose.
- Langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis of van spondylitis ankylosans.
- Mobic tabletten zijn geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De totale dagelijkse dosis dient in één keer ingenomen te worden.
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, vooral bij patiënten met artrose.

- Acute opstoten van artrose: 7,5 mg/dag (een halve tablet van 15 mg). Indien noodzakelijk kan bij het uitblijven van verbetering de dosis worden verhoogd tot 15 mg/dag (één tablet van 15 mg).
- Reumatoïde artritis, spondylitis ankylosans: 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 per dag (een halve tablet van 15 mg).

DE DOSIS VAN 15 MG PER DAG NIET OVERSCHRIJDEN.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (zie rubriek 5.2)
De aanbevolen dosering voor langdurige behandeling van reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans bij oudere patiënten is 7,5 mg per dag (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 te zijn.

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

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).

Pediatrische patiënten
Mobic 15 mg tabletten zijn gecontra-indiceerd bij kinderen en jongvolwassenen onder 16 jaar (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel is verkrijgbaar in andere toedieningsvormen die geschikter kunnen zijn.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.
Mobic 15 mg tabletten worden met water of andere vloeistof in combinatie met voedsel ingeslikt.

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 jongvolwassenen onder 16 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, ziektegeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen.
- Ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire 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 geschikt voor de behandeling van patiënten ter 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 hier in 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 waarschuwende 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 als curatieve behandeling of gegeven in de geriatrie, anticoagulantia zoals warfarine, 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 gegeven te worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat deze aandoening kan 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 vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

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

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

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

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 meloxicam-gerelateerde FDE. Er kan kruisreactiviteit optreden met andere oxicams.

Parameters van de lever- en nierfunctie
Zoals bij de meeste NSAID's wordt soms in het serum een verhoging van de transaminasen, een toename van 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 hemodialysepatiënten met eindfase nierfalen dient de dosering van meloxicam niet hoger te zijn dan 7.5 mg. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (d.w.z. bij patiënten met een creatinineklaring groter dan 25 ml/min) is geen verlaging van de dosering nodig.

Natrium- kalium- en waterretentie
Inductie van natrium-, kalium- en waterretentie en interferentie met de natriumdiuretische werking van diuretica kan voorkomen bij het gebruik van NSAID's. Verder kan er een afname in antihypertensief effect van antihypertensieve geneesmiddelen optreden (zie rubriek 4.5). Daardoor kan oedeem, hartfalen of hypertensie versnellen of verergeren bij patiënten die daar gevoelig voor zijn. Klinisch toezicht is daarom noodzakelijk bij risicopatiënten (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).

Overige waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen
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.

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).

Mobic 15 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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 onstaan 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
Combinatie (zie rubriek 4.4) met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of acetylsalicylzuur, gegeven bij doses van ≥ 500 mg enkelvoudige inname of ≥ 3 g totale dagelijkse hoeveelheid wordt niet aanbevolen.

Corticosteroïden (bv. Glucocorticoïden) Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik met corticosteroïden vanwege een verhoogde kans op bloedingen of gastro-intestinale ulcera.

Anticoagulantia of heparine
Aanzienlijke 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 heparine toegediend bij geriatrische patiënten of bij genezende doseringen wordt niet aanbevolen. (zie rubriek 4.4).
In de overige gevallen van heparine gebruik (bv. preventieve dosis) is voorzichtigheid geboden vanwege een toegenomen kans op bloedingen.
Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is dient de IWR (bloedstolling) nauwgezet gecontroleerd te worden.

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. ß-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 remmers (bv. ciclosporine, tacrolimus)
De nefrotoxiciteit van calcineurine remmers 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 ≥ 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 ≥ 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 ±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 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 farmakokinetische 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 embryofoetale 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 prostaglandinesynthese remmer resulteert in een toename van pre- en post- innestelingsverlies en embryofoetale 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 neonaat, 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, diaree, 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 aangegeven wordt is gebaseerd op het optreden van bijwerkingen in 27 klinische studies met een behandelingsduur van tenminste 14 dagen. De gegevens zijn gebaseerd op klinisch onderzoek met 15197 patiënten die behandeld zijn met een dagelijkse orale dosis van 7,5 of 15 mg meloxicam tabletten of capsules gedurende een periode van maximaal één 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:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥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 (inclusief verschillen in aantal witte bloedcellen), leukopenie, trombopenie
Zeer zelden zijn gevallen van agranulocytose gemeld (zie paragraaf c).

Immuunsysteemaandoeningen
Soms: Allergische reacties anders dan anafylactische of anafylactoïde reacties
Niet bekend: Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie

Psychische stoornissen
Zelden: Gewijzigde stemming en nachtmerries
Niet bekend: Verwarde toestand, desoriëntatie

Zenuwstelselaandoeningen:
Vaak: Hoofdpijn
Soms: Duizelingen slaperigheid

Oogaandoeningen
Zelden: Visuele stoornissen met wazig zien, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Soms: Vertigo
Zelden: Tinnitus

Hartaandoeningen
Zelden: Palpitaties
Hartfalen is gemeld in combinatie met NSAID behandeling

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: Astma bij bepaalde patiënten, die allergisch waren voor acetylsalicylzuur of andere NSAID's.

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

Soms: Occult of macroscopische gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastritis, oprispingen
Zelden: Colitis, gastroduodenale ulcer, oesofagitis
Zeer zelden: Gastro-intestinale perforatie
Onbekend: Pancreatitis

Gastro-intestinale bloedingen, ulcera of perforaties die op kunnen treden kunnen soms ernstig en mogelijk fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen
Soms: Afwijkende leverfunctie (bv. toename in transaminases of bilirubine)
Zeer zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: Angio-oedeem, jeuk, rash
Zelden: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolysis, urticaria
Zeer zelden: Dermatitis 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 waarden van laboratoriumtesten van de nierfunctie (toename serum creatinine en/of serum urea)
Zeer zelden: Acuut nierfalen in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4.)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Onbekend: Onvruchtbaarheid bij de vrouw, vertraagde ovulatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: Oedeem waaronder oedeem van de onderste ledematen

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

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

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

Organische nierbeschadiging die waarschijnlijk resulteert in acuut nierfalen: zeer zeldzame 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
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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-steroïden; 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 mediatoren van ontstekingsreacties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Meloxicam wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, wat tot uiting komt in een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening (capsule). De tabletten, orale suspensie en capsules zijn bio-equivalent.
Na een enkelvoudige toediening van meloxicam worden mediane maximale plasma spiegels 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 eenmalige dagelijkse dosering leidt tot gemiddelde 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 (overeenkomstig C_{min} en C_{max} bij steady-state). Gemiddelde maximale plasma spiegels van meloxicam bij steady state worden respectievelijk voor tabletten, capsules en orale suspensie binnen 5 tot 6 uur bereikt. Continue toediening gedurende meer dan één jaar resulteert in een gelijke geneesmiddel-concentratie als waargenomen tijdens de steady state bij het begin van de behandeling. De mate van absorptie van meloxicam na orale toediening wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of het gebruik van anorganische antacida.

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 spreidingscoëfficient 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, intraveneuze of rectale 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-waardes 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 lieten 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

Natriumcitraat, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, povidon K25, watervrij colloïdaal silica, crospovidon, magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C, in de originele verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking; dozen van 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500, 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

België: BE174352
Luxemburg: 2010120910

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

02.04.1996 - 05.08.2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20/02/2026