

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meloxicam Unichem 7,5mg tabletten

Meloxicam Unichem 15mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Meloxicam Unichem 7,5 tablet bevat 7,5 mg meloxicam.

Elke Meloxicam Unichem 15 tablet bevat 15 mg meloxicam

Meloxicam Unichem 7,5mg tabletten bevatten 63 mg lactosemonohydraat.

Meloxicam Unichem 15mg tabletten bevatten 126 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lichtgele, ronde, biconvexe tablet met schuine kanten, met aan één kant de inscripties B en 18; de andere kant is glad (tabletten van 7,5 mg).

Lichtgele, ronde, biconvexe tablet met schuine kanten, met aan één kant de inscripties B en 19; de andere kant is glad (tabletten van 15 mg). De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende symptomatische behandeling van exacerbaties van osteoartrose.

Langdurige symptomatische behandeling van reumatoïde artritis of spondylitis ankylopoetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

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 osteoartritis.

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

Reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis: 15 mg/dag (twee tabletten van elk 7,5 mg of één tablet van 15 mg). (Zie ook 'Speciale patiëntengroepen').

Afhankelijk van de therapeutisch respons kan de dosering verlaagd worden tot 7,5 mg eenmaal daags (een tablet van 7,5 mg of een halve tablet van 15 mg).

DE DOSIS VAN 15 MG PER DAG NIET OVERSCHRIJDEN.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten en patiënten met verhoogde kans op bijwerkingen (zie rubriek 5.2):

De aanbevolen dosering voor langdurig behandeling van reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis bij ouder patiënten is 7,5 mg per dag. Bij patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen dient de aanvangsdosis van de behandeling 7,5 mg per dag te zijn (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

Bij dialysepatiënten 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 > 25 ml/min) is geen dosis-aanpassing nodig. (Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waarbij niet wordt gedialyseerd, zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2):

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

Kinderen en jongvolwassenen:

Meloxicam Unichem is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 16 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De totale dagelijkse dosis dient in één keer ingenomen te worden met water of een andere drank tijdens een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt in de volgende situaties :

- derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- kinderen en jongvolwassenen jonger dan 16 jaar.
- overgevoeligheid voor meloxicam of één of meer van de hulpstoffen of overgevoeligheid voor stoffen met een gelijksoortige werking zoals NSAID's en acetylsalicylzuur. Meloxicam niet toedienen aan patiënten, die na toediening van acetylsalicylzuur of andere NSAID's tekenen vertonen van astma, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem of urticaria;
- een ziektegeschiedenis met gastro-intestinale bloeding of perforatie gerelateerd aan een voorgaande behandeling met NSAIDs;
- actieve of een ziektegeschiedenis van gastro-intestinale zweren/bloedingen of een ziektegeschiedenis van terugkerende maagzweren/bloedingen (twee of meer periodes van aangetoonde zweren of bloedingen);
- ernstige verminderde leverfunctie;
- ernstige nierinsufficiëntie indien niet gedialyseerd wordt.
- gastro-intestinale bloedingen, ziektegeschiedenis van cerebrovasculaire bloedingen 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 mogelijk 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 Unichem en NSAIDs, 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 moet 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 NSAIDs zijn gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die in zeldzame gevallen 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 ulcus, vooral als deze gecompliceerd wordt door een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouder patiënten. 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 ouder patiënten, dienen alle ongewone abdominale symptomen (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding) te melden, vooral in de beginfase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden 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 of andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, inclusief acetylsalicylzuur gegeven als anti-inflammatoire doseringen (≥ 1 g bij enkelvoudige inname of ≥ 3 g bij totale dagelijkse hoeveelheid), (zie rubriek 4.5).

Wanneer bij patiënten die Meloxicam Unichem toegediend krijgen gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

NSAIDs 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 congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met behandeling met NSAIDs.

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

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, zoals dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson syndroom en epidermolysis toxica, zijn in zeer uitzonderlijke gevallen gemeld in verband met het gebruik van NSAIDs (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het hoogste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling, de aanvang van de reactie trad in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. De behandeling met Meloxicam Unichem moet gestopt worden bij het eerste optreden van huiduitslag, mucosalesies of andere verschijnselen van overgevoeligheid.

Er zijn gevallen gemeld van fixed drug eruption 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.

Parameters van de lever-en nierfunctie

Zoals bij de meeste NSAIDs 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 remmen 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 diurese en de nierfunctie bij patiënten met de volgende risicofactoren in de gaten te houden:

- ouder patiënten
- 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-nefropathie
- ernstige leverfunctiestoornis (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10)

In zeldzame gevallen kan het gebruik van NSAIDs 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 NSAIDs. Verder kan er een afname in antihypertensief effect van antihypertensieve geneesmiddelen optreden (zie rubriek 4.5). Dientengevolge 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.

Overige waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door oudere patiënten, kwetsbare en verzwakte patiënten. Extra oplettendheid is geboden bij deze groep patiënten. Evenals met andere NSAIDs is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak verminderd is. Ouder patiënten hebben een verhoogde kans op bijwerkingen bij gebruik van NSAIDs, vooral van gastro-intestinale bloedingen en perforaties, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Zoals bij andere NSAIDs, 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).

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per , d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Farmacodynamische interacties:

Andere NSAIDs, inclusief salicylaten (acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag):

Combinatie (zie rubriek 4.4) met andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen inclusief acetylsalicylzuur gegeven als anti-inflammatoire doseringen (≥ 1 g bij enkelvoudige inname of ≥ 3 g bij totale dagelijkse hoeveelheid) wordt niet aangeraden.

Corticosteroiden (bv Glucocorticoiden):

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik met corticosteroiden vanwege een verhoogde kans op bloedingen of gastro-intestinale ulcera of bloedingen.

Anticoagulantia of heparine toegediend bij geriatrische patiënten of bij genezende doseringen:

Aanzienlijke verhoogde kans op bloedingen neemt toe door remming van de plaatjesfunctie en door aantasting van het gastroduodenale slijmvlies. NSAIDs verhogen mogelijk het effect van anticoagulantia, zoals acenocoumarol (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en NSAIDs of heparine toegediend bij geriatrische patiënten of bij genezende doseringen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In de overige gevallen bij heparine gebruik is voorzichtigheid geboden vanwege een toegenomen kans op bloedingen.

Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is dient de bloedstolling nauwgezet gecontroleerd te worden.

Trombolytica en trombocytenuitremmers:

De kans op bloedingen neemt toe door remming van de functie en 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 antagonist:

NSAIDs kunnen het effect 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 overwogen moet worden de nierfunctie te monitoren na het starten van combinatietherapie en periodiek daarna (zie ook rubriek 4.4).

Overige antihypertensiva (bijv. β -blokkers):

Het antihypertensieve effect van beta-blokkers kan verminderd zijn (door remming van prostaglandines met vasodilerend effect).

Calcineurineremmers (bv. ciclosporine, tacrolimus):

De nefrotoxiciteit van calcineurineremmers kan toenemen door NSAID's via renale, door prostaglandine gemedieerde, effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling dient de nierfunctie gemeten te worden. Speciaal bij ouderen patiënten wordt nauwkeurige controle van de nierfunctie aanbevolen.

Spiraaltje (IUD):

Modelijk risico van verminderde werkzaamheid van spiraaltjes door NSAIDs is gemeld. Een afname van de werkzaamheid van spiraaltjes door NSAIDs is eerder gemeld, maar behoeft verdere bevestiging.

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

Lithium:

Door een verlaagde renale uitscheiding van lithium kunnen NSAIDs de lithiumspiegel in het bloed verhogen, waardoor deze toxische waarden kan aannemen. Gelijktijdige gebruik van lithium en NSAID's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie toch nodig blijkt, moeten de lithiumspiegels bij instelling, aanpassing en beëindiging van de behandeling met meloxicam dus 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 NSAIDs 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 NSAIDs 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 (zie boven) (zie rubriek 4.8).

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

Cholestyramine:

Cholestyramine 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 ± 3 uur. Deze interactie is klinisch relevant.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan negatieve 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 risicotoeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. In dieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesynthese remmer resulteert in een toename van pre- en post- innestelingverlies en embryofoetale letaliteit.. Tevens zijn verhoogde incidenties van diverse misvormingen, inclusief cardiovasculaire, waargenomen in dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de periode van organogenese.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag meloxicam in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien meloxicam wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan meloxicam worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met meloxicam moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Meloxicam is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Ondanks dat er geen specifieke ervaring bestaat met meloxicam is van NSAIDs bekend dat ze overgaan in de moedermelk. 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 rijden of bediening 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.

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 tot maximaal één jaar. Bijwerkingen die zijn gemeld in relatie tot het gebruik van het op de markt zijnde product zijn ook meegenomen.

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet bepaald worden met de beschikbare data).

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
Onbekend: Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.

Psychische stoornissen

Zelden: Gewijzigde stemming en nachtmerries.
Onbekend: Verwarde toestand, desoriëntatie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn.
Soms: Duizeligheid, 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.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Dyspepsie, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, flatulentie, diarree.
Soms: Occult of macroscopische gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastritis, oprispingen
Zelden: Colitis, gastroduodenale ulcus, oesofagitis
Zeer zelden: Gastro-intestinale perforatie
Niet bekend: 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)
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.
Onbekend:	Fotosensibilisatie, fixed drug eruption (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms:	Natrium- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4. en rubriek 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.).

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 angranulocytose 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: zeer zeldzame gevallen van interstiteel nefritis, acute tubulaire necrose, nefrotisch syndroom en papilaire 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij een acute overdosering met NSAID's blijven de symptomen doorgaans beperkt tot lethargie, sufheid, 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. Bij patiënten met een overdosering is een symptomatische en ondersteunende behandeling aangewezen. Uit een klinisch onderzoek is gebleken, dat driemaal daags oraal 4 g colestyramine de uitscheiding van meloxicam versnelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, oxicamen.
ATC-code: M 01 AC 06.

Meloxicam is een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID) uit de klasse van de oxicamderivaten. Het middel bezit ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen.

Meloxicam heeft zijn onstekingsremmende werken bewezen bij klassieke onstekingsmodellen. 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 prostaglandinen, bekende mediators van ontstekingsreacties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Meloxicam wordt goed geresorbeerd uit het maagdarmkanaal, wat tot uiting komt in een hoge biologische beschikbaarheid van 90% na orale toediening (capsule). De tabletten, orale suspensies 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 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 tot 1,0 µg/ml voor een dosis van 7,5 mg en 0,8 tot 2,0 µg/ml voor doses van 15 mg respectievelijk (overeenkomstig C_{min} en C_{max} bij steady state). Gemiddelde maximale plasma spiegels van meloxicam bij steady state worden voor tabletten en orale suspensie binnen 5 tot 6 uur bereikt. 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 liter 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 liter 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 een intermediaire metaboliet, 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook voor een kleiner deel uitgescheiden wordt (9% van de dosis). In vitro studies laten zien dat CYP 2C9 een belangrijke rol speelt in deze metabole route, met een kleine contributie van het CYP 3A4 iso-enzym. De patiënt-peroxidase activiteit is mogelijk verantwoordelijk voor de andere metabolieten, die respectievelijk 16% en 4% van de toegediende dosis bedragen.

Eliminatie

Meloxicam wordt in voornamelijk uitgescheiden als metabolieten. De helft van het middel wordt via de urine uitgescheiden, die 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/niet-lineariteit

Meloxicam laat lineaire farmacokinetiek zien in de therapeutische doseringsrange van 7,5 mg tot 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 is het distributievolume toegenomen, de dagelijkse dosering van 7,5mg moet dan niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).

Ouder patiënten:

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 proefpersonen was iets lager dan de klaring gemeten bij jongeren.

5.3 Gegevens uit 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 reproductietoxiciteitsstudies in de rat hebben een remmend effect op de ovulatie en innesteling aangetoond en embryotoxische effecten (verhoogde resorptie) bij toxische maternale doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. 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 een factor 5 tot 10 hoger dan de klinische doseringen (7,5 - 15 mg), op basis van een lichaamsgewicht van 75 kg.

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

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
Crospovidon
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Unichem Laboratories Limited
Studio 8B Ard Gaoithe Commercial Centre
Ard Gaoithe Business Park
Cashel Road
Clonmel ,Co Tipperary
Ierland

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

Meloxicam Unichem 7,5mg tabletten RVG 100494
Meloxicam Unichem 15mg tabletten RVG 100512

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2008
Datum van laatste verlenging: 29 April 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laaste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 juli 2023