

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meloxicam Sandoz 7,5, tabletten 7,5 mg
Meloxicam Sandoz 15, tabletten 15 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meloxicam Sandoz 7,5, tabletten 7,5 mg
Elke tablet bevat 7,5 mg meloxicam.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 40,85 mg lactose en 0,89 mg natrium.

Meloxicam Sandoz 15, tabletten 15 mg
Elke tablet bevat 15 mg meloxicam.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 81,7 mg lactose en 1,78 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lichtgele, ronde, platte, niet-omhulde tabletten, met een schuine rand, met een breukstreep in het midden aan één zijde en glad aan andere zijde.

7,5 mg tabletten

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

15 mg tabletten

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 ankyloserende spondylitis.

Meloxicam Sandoz is geïndiceerd voor volwassenen en voor kinderen van 16 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De totale dagelijkse dosering moet in één keer worden ingenomen.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt blijven door gebruik te maken van de laagste effectieve dosering, gedurende de kortste periode die nodig is om de symptomen te bestrijden (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.
Indien noodzakelijk kan bij uitblijven van verbetering de dosis worden verhoogd tot 15 mg/dag.
- Reumatoïde artritis, ankyloserende spondylitis: 15 mg/dag (zie ook rubriek “Speciale patiëntengroepen” hieronder).
Afhankelijk van de therapeutische respons kan de dosering verlaagd worden tot 7,5 mg/dag.

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 ankyloserende spondylitis bij oudere patiënten is 7,5 mg per dag (zie ook hieronder rubriek “Patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen” en rubriek 4.4).

Patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Bij patiënten met een verhoogde kans op bijwerkingen, bijvoorbeeld patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale ziekte of met risicofactoren voor een cardiovasculaire ziekte, moet de behandeling gestart worden met een dosis van 7,5 mg per dag.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die niet worden gedialyseerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met terminaal nierfalen die gedialyseerd worden, mag de dosis van 7,5 mg per dag niet worden overschreden.

Bij patiënten met lichte 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 lichte tot matige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiëntengroep

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten met water of andere vloeistof innemen, tijdens een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- 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)
- kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar
- overgevoeligheid voor stoffen met een gelijksoortige werking, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en acetylsalicylzuur. Meloxicam mag niet worden voorgeschreven voor

- patiënten die na toediening van acetylsalicylzuur of andere NSAID's tekenen kregen van astma, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem of urticaria
- voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere behandeling met NSAID's
 - actieve of anamnestiche terugkerende maagzweren/bloedingen (twee of meer afzonderlijke episodet van bewezen ulceratie of bloeding)
 - ernstig verminderde leverfunctie
 - ernstige nierinsufficiëntie waarbij niet gedialyseerd wordt
 - gastro-intestinale bloeding, anamnestiche cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
 - ernstig hartfalen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen tot een minimum beperkt blijven door gebruik te maken van de laagste effectieve dosering, gedurende de kortste periode die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2 en "Gastro-intestinale effecten" en "Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten" hieronder).

De aanbevolen maximale dagdosis mag niet overschreden worden bij onvoldoende therapeutisch effect, en ook mag geen NSAID toegevoegd worden aan de behandeling, omdat dit de toxiciteit kan verhogen terwijl therapeutisch voordeel niet bewezen is. Het gebruik van meloxicam tegelijk met NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient vermeden te worden.

Meloxicam is niet geschikt voor de behandeling van patiënten die verlichting van acute pijn nodig hebben.

Indien na enkele dagen geen verbetering is opgetreden, dient het klinische nut van de behandeling opnieuw beoordeeld te worden.

In de anamnese dient aandacht besteed te worden aan oesofagitis, gastritis en/of ulcus pepticum om zeker te zijn dat deze volledig zijn genezen voordat de behandeling met meloxicam gestart wordt. Routinematig dient aandacht gegeven te worden aan een mogelijke recidive bij patiënten die met meloxicam behandeld worden en een dergelijke anamnese hebben.

Gastro-intestinale effecten

Gastro-intestinale (GI) bloeding, ulceratie of perforatie, mogelijk fataal, is gemeld tijdens de behandeling met alle NSAID's, met of zonder prodromale symptomen of een geschiedenis van ernstige GI problemen.

Het risico op een GI bloeding, ulceratie of perforatie neemt toe met de dosering van de NSAID, bij patiënten met een geschiedenis van ulcus, vooral als er bloedings- of perforatiecomplicaties bij optraden (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagste beschikbare dosering.

Combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet voor deze patiënten overwogen worden, en ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben, of andere middelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een geschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen te melden (in het bijzonder GI bloedingen), vooral in de vroege stadia van de behandeling.

Bij patiënten die gelijktijdig medicatie ontvangen die het risico op ulceraties of bloedingen verhoogt, zoals heparine als curatieve behandeling of gegeven in de geriatrie, anticoagulantia zoals warfarine,

andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of acetylsalicylzuur gegeven in een dosis van ≥ 500 mg bij enkelvoudige inname of ≥ 3 g totale dagelijkse hoeveelheid, wordt de combinatie met meloxicam niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Als GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die meloxicam krijgen, moet de behandeling gestaakt worden.

Bij patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) moeten NSAID's voorzichtig gebruikt worden, aangezien deze toestanden kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of licht of matig congestief hartfalen moeten nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAID's.

Klinische controle van de bloeddruk bij risicopatiënten wordt aanbevolen voor het begin van de behandeling en vooral tijdens het begin van de behandeling met meloxicam.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's, waaronder meloxicam (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik), mogelijk gepaard gaat met een klein toegenomen risico op arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico voor meloxicam uit te sluiten.

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

Huidreacties

- Levensbedreigende huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld in samenhang met het gebruik van meloxicam.
- Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en zorgvuldig gecontroleerd te worden op huidreacties. Het risico op het optreden van SJS en TEN is het grootst in de eerste weken van de behandeling.
- Bij aanwezigheid van symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. verergerende uitslag, vaak met blaarvorming of laesies van de slijmvliezen) moet de behandeling met meloxicam gestaakt worden.
- De beste resultaten bij behandeling van SJS en TEN worden verkregen bij vroege diagnose en onmiddellijke staking van de vermoedelijke veroorzaker. Vroege staking gaat gepaard met een betere prognose.
- Als een patiënt SJS of TEN heeft gekregen bij gebruik van meloxicam, mag deze patiënt nooit meer meloxicam krijgen.
- 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.

Lever- en nierfunctieparameters

Zoals bij de meeste NSAID's wordt soms een verhoging van serumtransaminasen, een toename van serumbilirubine of andere parameters van de leverfunctie, evenals een toename van serumcreatinine en bloedureumstikstof en een verstoring van andere biologische parameters waargenomen. Meestal gaat het om kleine en voorbijgaande afwijkingen. Als de afwijking significant is of lang blijft bestaan, dient de behandeling met meloxicam gestaakt en aanvullend onderzoek gedaan te worden.

Functionele nierinsufficiëntie

NSAID's remmen het vaatverwijdende effect van renale prostaglandines, en kunnen daardoor functionele nierinsufficiëntie veroorzaken doordat de glomerulaire filtratie afneemt. Deze bijwerking is dosisafhankelijk. Aan het begin van de behandeling of na een dosisverhoging moeten de nierfunctie en het diuresevolumen zorgvuldig gecontroleerd worden bij patiënten met de volgende risicofactoren:

- ouderen
- gelijktijdige behandeling met bijv. ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, sartanen, diuretica (zie rubriek 4.5)
- hypovolemie (onafhankelijk van de oorzaak)
- congestief hartfalen
- nierfalen
- nefrotisch syndroom
- lupus nefropathie
- ernstige leverfunctiestoornis (serum albumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10).

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

Bij patiënten met terminaal nierfalen die gedialyseerd worden, mag de dosis van 7,5 mg per dag niet worden overschreden. Dosisverlaging is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte of matige nierfunctievermindering (d.w.z. bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 25 ml/min).

Natrium-, kalium- en waterretentie

NSAID's kunnen natrium-, kalium- en waterretentie induceren en kunnen de natriuretische effecten van diuretica beïnvloeden. Bovendien kan een daling van het antihypertensieve effect van antihypertensiva optreden (zie rubriek 4.5). Daardoor kunnen bij gevoelige patiënten oedeem, hartfalen en hypertensie ontstaan of verergeren. Klinische controle is daarom noodzakelijk bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan bevorderd worden door diabetes of gelijktijdig gebruik van middelen die de kaliumspiegel verhogen (zie rubriek 4.5). In deze gevallen dienen de kaliumwaarden regelmatig gecontroleerd te worden.

Combinatie met pemetrexed

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die pemetrexed gebruiken, mag meloxicam niet ingenomen worden vanaf 5 dagen voor tot ten minste 2 dagen na de inname van pemetrexed (zie rubriek 4.5).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Bijwerkingen worden vaak minder goed verdragen door oudere, kwetsbare en verzwakte patiënten. Extra oplettendheid is geboden bij deze groepen patiënten. Evenals met andere NSAID's is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, bij wie de nier-, lever- en hartfunctie vaak verminderd is. Ouderen vertonen vaker bijwerkingen van NSAID's, vooral gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Net als 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 moeite hebben om zwanger te raken, of die

een onderzoek ondergaan naar onvruchtbaarheid, moet het staken van meloxicam overwogen worden (zie rubriek 4.6).

Meloxicam Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Risico's in verband met hyperkaliëmie

Bepaalde geneesmiddelen of groepen geneesmiddelen kunnen leiden tot hyperkaliëmie: kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers), angiotensine-II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, (laagmoleculaire of ongefractioneerde) heparines, cyclosporine, tacrolimus en trimethoprim. Het ontstaan van hyperkaliëmie is mede afhankelijk van bijkomende factoren.

Combinatie van bovengenoemde geneesmiddelen met meloxicam verhoogt het risico op het ontstaan van hyperkaliëmie.

Farmacodynamische interacties

Andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en acetylsalicylzuur

Gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4) met andere NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur in anti-inflammatoire doses (≥ 500 mg als enkelvoudige dosering of ≥ 3 g als totale dagdosis) wordt niet aanbevolen.

Corticosteroiden (bijv. glucocorticoïden)

Gelijktijdig gebruik met corticosteroiden vereist voorzichtigheid vanwege een verhoogde kans op gastro-intestinale ulceratie of bloeding.

Anticoagulantia, waaronder heparine

Aanzienlijk toegenomen risico op bloedingen, door remming van trombocytenfunctie en beschadiging van de gastro-duodenale slijmvliezen.

NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia, waaronder cumarines (vitamine K-antagonisten) zoals warfarine (zie rubriek 4.4), nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) en heparine versterken. Gelijktijdig gebruik van NSAID's en heparine in geriatrisch gebruik of als curativum wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In de overige gevallen (bv. preventieve doses) van heparinegebruik is voorzichtigheid noodzakelijk vanwege een toegenomen risico op bloedingen.

Een nauwkeurige controle van de bloedstolling (INR) is noodzakelijk als het niet mogelijk blijkt om deze combinatie te vermijden.

Thrombolytica en trombocytenaggregatieremmers

Verhoogde kans op bloedingen door remming van de trombocytenfunctie en beschadiging van de gastro-duodenale slijmvliezen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen.

Diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten

NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of bejaarden met een nierfunctiestoornis) kan de gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonist met middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is. De combinatie moet daarom met voorzichtigheid toegediend worden, vooral bij bejaarden. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden, en controle van de nierfunctie na het begin van de combinatietherapie, en periodiek daarna, dient overwogen te worden (zie ook rubriek 4.4).

Overige antihypertensiva (bijv. bètablokkers)

Het antihypertensieve effect van bètablokkers kan verminderd zijn (door remming van prostaglandines met een vaatverwijdend effect).

Calcineurineremmers (bijv. ciclosporine, tacrolimus)

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

Deferasirox

Gelijktijdig gebruik van meloxicam en deferasirox verhoogt de kans op gastro-intestinale bijwerkingen. 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 bereiken. Gelijktijdig gebruik van lithium en NSAID's wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie toch nodig blijkt, moeten de lithiumspiegels bij instelling, aanpassing en beëindiging van de behandeling met meloxicam zorgvuldig gecontroleerd worden.

Methotrexaat

NSAID's kunnen de tubulaire secretie van methotrexaat verminderen 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 dosis methotrexaat ontvangen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als gecombineerde behandeling noodzakelijk is, moeten bloedbeeld en nierfunctie gecontroleerd worden. Voorzichtigheid is geboden als de NSAID en methotrexaat binnen 3 dagen worden gegeven; de plasmaspiegel van methotrexaat kan dan stijgen en toegenomen toxiciteit veroorzaken.

Hoewel de farmacokinetiek van methotrexaat (15 mg/week) niet relevant werd beïnvloed door gelijktijdig gebruik van meloxicam, moet in beschouwing worden genomen dat de hematologische toxiciteit van methotrexaat vergroot kan worden door behandeling met NSAID's (zie boven) (zie rubriek 4.8).

Pemetrexed

Bij gelijktijdig gebruik van meloxicam met pemetrexed bij patiënten met een creatineklaring van 45 tot 79 ml/min mag meloxicam niet ingenomen worden vanaf 5 dagen voor tot ten minste 2 dagen na de inname van pemetrexed. Als een combinatie van meloxicam met pemetrexed nodig is, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, in het bijzonder op myelosuppressie en gastro-intestinale bijwerkingen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring minder dan 45 ml/min) wordt gelijktijdig gebruik van meloxicam met pemetrexed afgeraden.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 80 ml/min) kan een dosis van 15 mg meloxicam de eliminatie van pemetrexed verminderen, met als gevolg een toename van bijwerkingen van pemetrexed. Daarom is voorzichtigheid geboden als 15 mg meloxicam gelijktijdig met pemetrexed wordt gebruikt door patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring ≥ 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 ± 3 uur. Deze interactie is klinisch relevant.

Farmacokinetische interacties: effect van een combinatie van meloxicam en andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek

Orale antidiabetica (sulfonylureumderivaten, nateglinide)

Meloxicam wordt bijna volledig geëlimineerd door levermetabolisme, waarvan ongeveer twee-derde wordt gemedieerd door cytochroom (CYP) P450-enzymen (CYP 2C9 *major pathway* en CYP 3A4 *minor pathway*) en een-derde door andere routes, zoals peroxidase-oxidatie. Er moet rekening worden gehouden met de kans op een farmacokinetische interactie als meloxicam gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat het remmers zijn van CYP 2C9 en/of CYP 3A4 of hierdoor gemetaboliseerd worden.

In combinatie met geneesmiddelen zoals orale antidiabetica (sulfonylureumderivaten, nateglinide) kunnen interacties via CYP 2C9 worden verwacht. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van deze geneesmiddelen en van meloxicam. Patiënten die gelijktijdig meloxicam gebruiken met sulfonylureumderivaten of nateglinide moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op hypoglykemie.

Gelijktijdig gebruik van antacida, cimetidine en digoxine gaf geen klinisch relevante farmacokinetische interacties.

Pediatrische patiënten

Interactieonderzoek is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryofoetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een verhoogd risico op miskramen en op hartmisvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer vroeg in de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was verhoogd van minder dan 1% tot maximaal ongeveer 1,5%. Het risico lijkt toe te nemen met dosis en duur van de therapie. Bij dieren veroorzaakte toediening van een prostaglandinesyntheseremmer verhoogde pre- en postimplantatieverliezen en embryofoetale letaliteit. Bovendien is een verhoogde incidentie van verschillende misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenetische periode.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van meloxicam leiden tot oligohydramnion als gevolg van foetale nierdisfunctie. 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, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom dient meloxicam tijdens de eerste twee trimesters niet gegeven te worden tenzij dit strikt noodzakelijk is. Als meloxicam gebruikt wordt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk gehouden te worden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk. 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 wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
 - renale dysfunctie (zie hierboven)
- de moeder en de neonat, aan het eind van de zwangerschap, blootstellen aan:
 - een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden
 - remming van de uteruscontracties, wat kan leiden tot uitgestelde of verlengde weeën.

Om deze redenen is meloxicam tijdens het derde trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Borstvoeding

Hoewel er geen specifieke ervaring is met meloxicam bij mensen, is het bekend dat NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) overgaan in de moedermelk. Meloxicam is in de melk van zogende dieren aangetroffen. Toediening wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven, aangezien risico niet uitgesloten kan worden.

Vruchtbaarheid

Net als andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese remmen, kan het gebruik van meloxicam de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen; daarom is dit middel niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die een onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, dient daarom het staken van meloxicam overwogen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 farmacodynamische profiel en gemelde bijwerkingen is het echter niet waarschijnlijk dat meloxicam een effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen heeft. Indien er echter sprake is van visuele stoornissen, duizelingen of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel, is het aan te raden verkeersdeelname of het bedienen van machines achterwege te laten.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) gepaard kan gaan met een klein toegenomen risico op arteriële trombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in samenhang met behandeling met NSAID's.

De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinaal. Ulcus pepticum, perforatie of bloeding van het maagdarmkanaal, soms fataal, kan optreden, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, obstipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn na toediening gemeld. Minder vaak is gastritis gezien.

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

De volgende frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op meldingen van bijwerkingen in 27 klinische studies met een behandelingsduur van minstens 14 dagen. De gegevens zijn gebaseerd op klinisch onderzoek met 15.197 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse orale dosis van 7,5 of 15 mg meloxicam tabletten of capsules gedurende een periode van maximaal een jaar.

Bijwerkingen die zijn gemeld nadat het product op de markt is gebracht, zijn ook vermeld.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

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

b) Tabel met bijwerkingen

Orgaan systeem klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	Afwijkingen in het bloedbeeld (met inbegrip van differentieel leukocyten-aantal), leukopenie; trombocytopenie	Agranulocytose (zie sectie c)	
Immuunsysteem aandoeningen			Allergische reacties die niet anafylactisch of anafylactische waren			Anafylactische shock, anafylactische/anafylactische/anafylactische reacties
Psychische stoornissen				Stemmingsstoornis, nachtmerries		Verwarring, desoriëntatie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid			
Oog-aandoeningen				Visuele stoornissen, waaronder wazig zien, conjunctivitis		
Evenwichtsorgaan- en gehoor-aandoeningen			Vertigo	Tinnitus		
Hartaandoeningen				Palpaties		Hartfalen*

Orgaan systeem klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie (zie rubriek 4.4), opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Astma bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of andere NSAID's		
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie, misselijkheid en braken, buikpijn, obstipatie, flatulentie, diarree		Occulte of macroscopische gastro-intestinale bloeding**, stomatitis, gastritis, eructatie	Colitis, gastro-intestinale ulcera**, oesofagitis	Gastro-intestinale perforatie* *	Pancreatitis
Lever- en gal-aandoeningen			Leverfunctiestoornissen (bijv. verhoogde transaminasen of bilirubine)		Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Angio-oedeem, pruritus, rash	Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), urticaria	Bulleuze dermatitis, erythema multiforme	Fotosensibiliteitsreacties, fixed drug eruption (zie rubriek 4.4)

Orgaan systeem klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Nier- en urineweg-aandoeningen			Natrium- en waterretentie, hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4 en 4.5), afwijkende nierfunctie-test (gestegen serum-creatinine en/of serum-ureum)		Acuut nierfalen bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen						Onvruchtbaarheid bij vrouwen, vertraagde ovulatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem waaronder oedeem van de onderste ledematen			

* Hartfalen is gemeld in samenhang met behandeling met NSAID's.

** Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie kunnen soms ernstig en potentieel fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4).

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

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

d) Bijwerkingen die nog niet gezien zijn bij dit product, maar die vaak toegeschreven worden aan andere verbindingen uit deze geneesmiddelengroep

Organische nierschade die waarschijnlijk leidt tot acuut nierfalen: zeer zeldzame gevallen van interstitiële nefritis, acute tubulaire necrose, nefrotisch syndroom en papillaire necrose zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

over het algemeen reversibel. Gastro-intestinale bloedingen kunnen voorkomen. Ernstige intoxicatie kan leiden tot hypertensie, acuut nierfalen, leverdysfunctie, ademhalingsdepressie, coma, convulsies, cardiovasculaire collaps en hartstilstand.

Bij therapeutische inname van NSAID's zijn anafylactoïde reacties gemeld, en deze kunnen ook voorkomen bij een overdosering.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Meloxicam is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) uit de klasse van de oxicamderivaten. Het middel heeft ontstekingsremmende, pijnstillende en koortswerende eigenschappen.

Meloxicam heeft zijn ontstekingsremmende werking bewezen in klassieke ontstekingsmodellen. Net als bij andere NSAID's is het exacte werkingsmechanisme onbekend. Eén eigenschap hebben echter alle NSAID's (waaronder meloxicam) met elkaar gemeen: ze remmen de biosynthese van prostaglandines, bekende mediators van ontstekingsreacties.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Meloxicam wordt goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, wat gereflecteerd wordt in een hoge absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening (capsule). De tabletten, de orale suspensie en de capsules bleken bio-equivalent te zijn.

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

Na meervoudige toediening wordt de steady-state binnen 3 tot 5 dagen bereikt. Eenmaal daagse toediening leidt tot gemiddelde plasmaconcentraties met een relatief kleine fluctuatie in piek- en dalwaarden in het bereik van 0,4-1,0 µg/ml bij een dosis van 7,5 mg en 0,8-2,0 µg/ml bij een dosis van 15 mg (overeenkomstige C_{min} en C_{max} bij steady-state). Gemiddelde maximale plasmaspiegels van meloxicam bij steady-state worden voor tabletten, capsules 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 wordt zeer sterk gebonden aan eiwitten in het plasma, vooral aan albumine (99%). Meloxicam dringt goed door in het synoviaal vocht en geeft daar concentraties van ongeveer de helft van die in het plasma. Het distributievolume is laag, d.w.z. ongeveer 11 l na intramusculaire of intraveneuze toediening, en vertoont een interindividuele spreiding in de grootte van 7-20%. Het distributievolume na meervoudige orale toediening van meloxicam (7,5 tot 15 mg) is ongeveer 16 l met een spreidingscoëfficiënt variërend van 11 tot 32%.

Biotransformatie

Meloxicam ondergaat uitgebreide hepatische biotransformatie. Er zijn vier verschillende metabolieten geïdentificeerd in de urine, die alle farmacodynamisch inactief zijn. De belangrijkste metaboliet, 5'-carboxymeloxicam (60% van de dosis), wordt gevormd door oxidatie van de tussenmetaboliet 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook in mindere mate uitgescheiden wordt (9% van de dosis). In vitro onderzoeken wijzen erop dat CYP 2C9 een belangrijke rol speelt in deze metabole route, met een kleine contributie van het CYP 3A4 iso-enzym. De peroxidase-activiteit van de patiënt is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de twee 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 feces. Minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd in de feces uitgescheiden, en slechts sporen van de moederverbinding worden via de urine uitgescheiden.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 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 het therapeutische doseringsbereik van 7,5 mg tot 15 mg na orale of intramusculaire toediening.

Speciale patiëntengroepen

Lever- en nierinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie noch lichte 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 de toename van het distributievolume leiden tot hogere concentraties vrij meloxicam (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Orale reproductiestudies bij de rat hebben een remmend effect op de ovulatie en innesteling aangetoond en embryotoxische effecten (verhoogde resorptie) bij maternotoxische doses van 1 mg/kg en hoger. Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten en konijnen hebben geen teratogeniteit aangetoond bij orale doses tot 4 mg/kg bij ratten en 80 mg/kg bij konijnen.

De betrokken doses in mg/kg waren een factor 5 tot 10 hoger dan de klinische dosis (7,5-15 mg), op basis van een lichaamsgewicht van 75 kg. Aan het eind van de zwangerschap zijn foetotoxische effecten

waargenomen, net als bij alle andere prostaglandinesyntheseremmers. Niet-klinische onderzoeken wijzen erop dat meloxicam kan worden aangetroffen in de melk van zogende dieren. Er zijn geen mutagene effecten aangetoond bij in vitro en in vivo studies. Bij doses 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

Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Watervrij colloïdaal silica
Natriumcitraat
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC aluminium doordrukstrips en verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:
10, 14, 20, 30, 50 of 100 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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 32715 (Meloxicam Sandoz 7,5, tabletten 7,5 mg)

RVG 32716 (Meloxicam Sandoz 15, tabletten 15 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2005

Datum van laatste verlenging: 2 december 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024