



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 07/08/2007 (JO du 23/04/2009)

MOBIC 7,5 mg, comprimé
B/14 (CIP : 339 608-5)

MOBIC 15 mg, comprimé sécable
B/14 (CIP : 338 906-2)

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable
B/3 ampoules (CIP : 353 974-5)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

méloxicam

Code ATC : M01AC06 (AINS)

Liste I

Date des l'A.M.M. (procédure de reconnaissance mutuelle) :

08/05/1995 MOBIC 7,5 mg – 15 mg, comprimé

29/03/2000 MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable

Motif de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,
- réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la Transparence en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

méloxicam

1.2. Indications

« MOBIC 7,5 mg, comprimé et MOBIC 15 mg, comprimé sécable :

- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose,
- Traitement symptomatique au long cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. »

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable

« Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante, lorsque la voie orale et la voie rectale ne peuvent être utilisées. »

1.3. Posologie

15 mg et 7,5 mg comprimé

« Voie orale.

La dose quotidienne doit être prise en une seule fois, avec de l'eau ou un autre liquide, au cours d'un repas.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

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

En fonction de l'effet thérapeutique, la dose pourra être réduite à 7,5 mg/jour (1 comprimé à 7,5 mg ou 1/2 comprimé à 15 mg). Ne pas dépasser la posologie de 15 mg/jour

Populations particulières

Sujets âgés et patients présentant un risque accru d'effets indésirables

En traitement au long cours de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour. Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, le traitement devra débuter à la posologie de 7,5 mg par jour.

Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal hémodialysé, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min)

(pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère non dialysée, cf rubrique 4.3 du RCP..)

Insuffisance hépatique

Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, cf rubrique 4.3 du RCP..)

Enfants et adolescents:

MOBIC ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans
Ce médicament existe sous d'autres formes et dosages qui peuvent être plus appropriés. »

15 mg, solution injectable

« Voie intramusculaire.

1 ampoule de 15 mg, une fois par jour.

NE PAS DEPASSER LA POSOLOGIE DE 15 mg/JOUR.

Le traitement sera normalement limité à une seule injection pour l'initiation du traitement, avec une durée maximale de 2 à 3 jours dans des cas exceptionnels (par exemple, lorsque la voie orale et la voie rectale ne peuvent être utilisées).

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient doivent être réévaluées périodiquement.

Populations particulières

Sujets âgés et patients présentant un risque accru d'effets indésirables

Chez le sujet âgé, la dose recommandée est de 7,5 mg/jour. Chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables, le traitement devra débuter à la posologie de 7,5 mg par jour (1/2 ampoule à 15mg).

Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal hémodialysé, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg/jour (1/2 ampoule à 15mg). Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (soit des patients avec une clairance de la créatinine de plus de 25 ml/min) (pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère non dialysée).

Insuffisance hépatique

Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère).

Enfants et adolescents:

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les injections doivent être faites d'une façon rigoureusement aseptique dans la partie externe du quadrant supéro-externe de la fesse, profondément et lentement. Lorsqu'elles sont répétées, il est recommandé de changer de côté à chaque injection. Il est important d'aspirer avant d'injecter, afin de s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau.

En cas de fortes douleurs au moment de l'injection, arrêter celle-ci immédiatement.

En cas de prothèse de hanche, l'injection doit être faite du côté opposé. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 3 mars 1999 :

Des données de pharmacovigilance ayant conduit à des modifications du libellé du Résumé des Caractéristiques du Produit, les comprimés à 7,5 mg et 15 mg ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.

Avis de la Commission du 6 décembre 2000 :

Inscription de la solution injectable. Il s'agit d'un complément de gamme : amélioration du service médical rendu de niveau V.

Avis de la Commission du 24 avril 2002 – renouvellement d'inscription

Le SMR des comprimés à 7,5 mg et 15 mg est important. Le SMR de la voie injectable est modéré.

Avis de la Commission du 16 avril 2003 – renouvellement d'inscription

Le SMR des comprimés à 7,5 mg et 15 mg est important. Le SMR de la voie injectable est modéré.

Avis de la Commission du 18 avril 2007 – renouvellement d'inscription

Le SMR des comprimés à 7,5 mg et 15 mg est important. Le SMR de la voie injectable est modéré.

Avis de la Commission du 5 octobre 2011 – radiation

Radiation suite arrêt de commercialisation de MOBIC 7,5 mg et 15 mg suppositoires.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2012)

M	Muscle et squelette
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux
M01A	Antiinflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
M01AC	Oxicams
M01AC06	Méloxicam

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des autres spécialités utilisées dans la prise en charge des affections visées par MOBIC.

4.1. Contexte d'évaluation

Mécanisme d'action

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams. Comme le nimésulide et la nabumétone, il est parfois classé parmi les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, c'est-à-dire inhibant davantage la COX-2 que la COX-1.

Rappel des évaluations européennes

Comme tous les AINS, il a fait l'objet de plusieurs réévaluations de son rapport bénéfice risque par l'agence européenne du médicament (EMA).

En octobre 2005, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a rendu les conclusions d'une évaluation des données de tolérance des AINS non sélectifs, effectuée à la demande de la Commission Européenne en vue d'identifier d'éventuels risques, notamment cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés. Le CHMP a conclu que : « l'intérêt thérapeutique de ces médicaments n'était pas remis en cause et leur balance bénéfice/risque restait positive ». Toutefois, il avait décidé d'harmoniser les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de l'ensemble des AINS, en raison des disparités observées au sein des pays de l'Union Européenne. Cette harmonisation a conduit à l'ajout de mentions portant sur le risque d'insuffisance cardiaque et d'hypertension artérielle, de complications digestives et d'atteintes cutanées graves.

Le CHMP a également conclu à la nécessité d'évaluer de façon approfondie le rapport bénéfice/risque de certains AINS (piroxicam, kétoprofène et kétorolac). Bien qu'appartenant à la classe des oxicams comme le piroxicam, le méloxicam n'a pas été inclus dans cette réévaluation.

Cet examen, achevé en juin 2006, a fait apparaître un risque potentiellement accru de réactions gastro-intestinales et cutanées (y compris une éruption bulleuse pouvant être fatale) avec les formulations systémiques du piroxicam par rapport aux autres AINS non sélectifs (conclusions du CHMP publiées le 21 juin 2007). Le CHMP a cependant estimé que « le rapport/bénéfice risque du piroxicam demeurerait positif dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sous réserve de modifier les conditions d'utilisation de ces médicaments (deuxième intention lorsqu'un AINS est indiqué, le traitement doit être reconsidéré au bout de 14 jours de traitement). Pour le traitement d'autres pathologies en phase aiguë, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme négatif en raison d'une demi-vie longue (50 heures) du piroxicam et de son profil de tolérance ».

En 2006, l'EMA a procédé à une évaluation des nouvelles données concernant la tolérance cardiovasculaire de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques incluant le méloxicam. Les conclusions de cette évaluation ont été que « le rapport bénéfice/risque des AINS reste favorable, bien qu'ils puissent être associés à une faible élévation du risque de thrombose artérielle (d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral) » 1.

En ce qui concerne le méloxicam, le rapport² indiquait que :

¹ AFSSAPS : point d'information. Evaluation des nouvelles données de tolérance cardiovasculaire : le rapport bénéfice/risque des AINS reste favorable mais les précautions d'emploi doivent être renforcées 24 octobre 2006.

² EMEA. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) Procedure No. EMEA/H/A-5.3/800.November 2006

« New data comprising the final report of three epidemiological studies on the risk of myocardial infarction have recently become available. These data were presented during the 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, held in August 2006 in Lisbon. Two comparisons have been performed: meloxicam with diclofenac in one report, and meloxicam with non-use in another report. Three databases in three different countries were used: - the GPRD (General Practitioner Research Database) in the UK, based on data from general practitioners (GPs). It contains information on 9 million patients (3 million current) and 400 general practices; - the RAMQ (Règles de l'Assurance Maladie au Québec), based on hospital cases and covering 7.4 million patients on 01/07/04; - the VA (Veteran's Administration) in the USA, based on hospital cases. It cares for over 7 million patients who have served in the armed forces of the US.

New epidemiological data for meloxicam, based on analyses in three independent databases, do not indicate that meloxicam is associated with an increased risk of thrombotic cardiovascular disease, in relation to non-use or to use of diclofenac. However, the data are rather inconsistent as regards outcomes for other NSAIDs and there are no details on the duration or dose of use or of time to event. Therefore, these new data, although reassuring, do not permit firm conclusions to be made. Thus, there is still uncertainty about the thrombotic cardiovascular risk profile for meloxicam ».

En décembre 2007, le RCP avait été modifié dans le cadre de l'harmonisation des RCP des AINS pour rajouter des informations de tolérance cardiovasculaire, gastro-intestinale et cutanée.

En 2009, le RCP a été modifié pour ajouter notamment une contre-indication pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse et chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans (cf. annexe).

En octobre 2011, l'EMA a annoncé qu'une nouvelle réévaluation du risque cardiovasculaire des AINS classiques était en cours afin de mettre à jour ses recommandations de 2006.

A la date de la rédaction de ce document, cette réévaluation est en cours.

Contexte de l'évaluation par la Commission de la transparence

Suite à la réévaluation en 2006 des formes systémiques de piroxicam par l'EMA, la Commission de la transparence a réévalué le SMR de ces médicaments en avril 2009, ses conclusions ont été les suivantes :

- Lorsqu'un AINS est indiqué, le piroxicam ne doit être choisi qu'en seconde intention en raison de son risque d'effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés graves.
- En seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou, le **SMR des formes orales de piroxicam est modéré et celui des formes IV et rectales est faible**. Dans les autres types d'arthrose, le SMR est insuffisant.

Dans le cadre de l'examen du renouvellement d'inscription des spécialités MOBIC qui appartiennent à la même classe que le piroxicam, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le SMR de ces spécialités en application de l'article R. 163-21.

4.2. Efficacité

Depuis le dernier avis de la commission de 2007 (renouvellement d'inscription), aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance du méloxicam dans le cadre de ses indications AMM n'a été publiée. Trois études cliniques ont été réalisées en Chine en vue d'y obtenir une AMM, dans ces études la forme injectable a été comparée à la forme orale.

Le laboratoire a fait état de données qui ne seront pas décrites à savoir :

- un résumé d'une étude présenté lors d'un congrès en 2007, le rapport de l'étude n'ayant pas été fourni ;
- une recommandation anglaise pour la prise en charge de l'arthrose publiée en 2008, peu pertinente pour apprécier l'efficacité et la tolérance du méloxicam.

Le laboratoire a également fourni une revue de littérature publiée en 2008, décrite ci-après :

Revue Chen et al 2008³

Cette revue de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cox-2 (étodolac, méloxicam, célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib et lumiracoxib) dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Seuls les résultats d'efficacité du méloxicam seront présentés.

Seize (16) études contrôlées randomisées ayant comparé le méloxicam 7,5 - 22,5 mg/j au placebo ou à certains AINS classiques (diclofénac 100 mg/j, naproxène 750 mg/j, nabumétone 1g/j ou piroxicam 20 mg/j) ont été incluses dans cette analyse. Parmi ces études, 12 ont concerné des patients arthrosiques et 4 ceux ayant une polyarthrite rhumatoïde.

Comparé aux AINS classiques, le méloxicam a eu une efficacité inférieure ou équivalente (différence EVA de 1,7 [0,8 ; 2,7], efficacité globale -0,05 [-0,25 ; 0,15]). Il y a eu moins d'événements gastro-intestinaux symptomatiques (RR = 0,53 IC 95% : [0,29 ; 0,97]. L'analyse combinée n'a pas mis en évidence de différence pour les événements gastro-intestinaux compliqués (RR = 0,56 IC 95% : [0,27 ; 1,15. Le nombre d'événements était insuffisant pour conclure sur le risque d'infarctus du myocarde.

4.3. Effets indésirables

Le laboratoire a transmis les données de trois PSUR couvrant novembre 2004 à Juillet 2010 et toutes les formes commercialisées à travers le monde. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les affections gastro-intestinales (12,4%) et les affections cutanées (4,6%).

Une revue des décès d'origine gastro-intestinale ou cutanée a été réalisée depuis 1993.

Aucun décès d'origine cutanée n'a été attribué au méloxicam. De rares cas d'éruption bulleuse à type de Stevens Johnson et plus rarement de syndrome de Lyell ont été rapportés.

Entre le 30/08/1993 et le 08/11/2004, 141 décès dont 78 d'origine gastro-intestinale (55%) ont été rapportés. Entre le 09/11/2004 et le 09/07/2007, 46 décès dont 10 d'origine gastro-intestinale (22%) ont été rapportés. Entre le 10/09/2009 et le 09/07/2010, 5 décès dont aucun d'origine gastro-intestinale et entre le 10/07/2010 et le 31/01/2011, 7 décès dont aucun d'origine gastro-intestinale ont été rapportés.

Les cas d'agranulocytoses et d'anémies aplasiques ont fait et font l'objet d'un suivi particulier.

Le laboratoire a également fourni une publication relative à la tolérance cutanée (Ward 2010) des AINS mais qui n'a pas inclus spécifiquement le méloxicam et une publication relative à leur tolérance rénale (Lafrance 2009⁴).

³ Chen, Y.F. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. HTA 2008; 12(11).

⁴ Lafrance et al. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury Pharmacoeconom Drug Saf 2009;18:923-31.

La publication de Lafrance et al, 2009 a inclus 15 cas pour le méloxicam. Cette étude épidémiologique américaine a montré que le risque d'insuffisance rénale aiguë était plus élevé chez les patients utilisateurs récents d'AINS, que chez les non utilisateurs (OR : 1,82[1,68 ; 1,98]. Le risque d'insuffisance rénale aiguë était variable : rofécoxib (0,95 [0,64 ; 1,42]), célécoxib (0,96 [0,63 ; 1,47]), méloxicam (1,13 [0,63 ; 2,05]), etodolac (1,31[1,08 ; 1,59]), diclofénac (1,11 [0,84 ;1,48]), piroxicam (1,53 [1,05 ;2,23]), salsalate (1,51 [1,22 ;1,87]), sulindac (1,61 [1,12 ;2,30]), ibuprofène (2,25 [2,04 ;2,49]), naproxène (1,72 [1,52 ;1,95]), aspirine faible dose (3,64 [2,46 ;5,37]), indométacine (1,94[1,56 ;2,42]), kétorolac (2,07[1,78 ;2,41]). Les patients utilisant plusieurs AINS sont apparus comme étant plus à risque (2,90[2,62 ; 3,22]).

Le département de la pharmacovigilance de l'ANSM a été interrogé, après consultation des bases disponibles, aucune alerte de tolérance concernant le méloxicam n'a été mise en évidence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011), ces spécialités ont fait l'objet de 321 000 prescriptions dont 142 000 ont concerné le comprimé à 7,5 mg, 94 000 celui à 15 mg et 84 000 la forme injectable. La posologie moyenne a été de 1,1 unité par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

MOBIC 7,5 et 15 mg comprimé

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus fréquemment les femmes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans et touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Ces spécialités sont des médicaments à visée symptomatique.

Il s'agit de médicaments de première ou deuxième intention.

Les effets indésirables sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutané-muqueuses, modifications biologiques

(hépatiques, rénales, hématologiques), effets cardiovasculaires (augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels notamment infarctus du myocarde et AVC).

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités **reste important** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante et **reste moyen** dans le traitement de l'arthrose.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM (poussées aiguës d'arthrose, polyarthrite rhumatoïdes et spondylarthrite ankylosante).

MOBIC injectable

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Il s'agit d'un médicament de recours en cas d'impossibilité d'utiliser les spécialités administrées par voie orale.

Les effets indésirables sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutané-muqueuses, modifications biologiques (hépatiques, rénales, hématologiques) et effets cardiovasculaires (augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels notamment infarctus du myocarde et AVC).

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité **reste moyen**.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste modéré pour un traitement n'excédant pas 3 jours ; au-delà son service médical rendu est insuffisant**.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.

6.2.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

La Commission souhaite que, pour la forme injectable, pour des patients nécessitant moins de 3 injections, un conditionnement en boîte de 1 ampoule soit mis à disposition, en complément de la boîte de 3 ampoules.

Taux de remboursement :

65% (7,5 mg, comprimé ; 15 mg, comprimé sécable).

30% (15 mg/1,5 ml, solution injectable)

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

RCP 2007	RCP 2009
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : - Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6) ; - Hypersensibilité au méloxicam ou à l'un des excipients, ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine. MOBIC ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'oedème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS ; - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ; - Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ; - Hémorragies gastro-intestinales, cérébrales ou de toute autre nature ; - Insuffisance hépato-cellulaire sévère ; - Insuffisance rénale sévère non dialysée ; - Insuffisance cardiaque sévère.	4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : 3ème trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6) ; - Enfants et adolescents de moins de 16 ans ; - Hypersensibilité au méloxicam ou à l'un des excipients, ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que les autres AINS, aspirine. MOBIC ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'oedème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS ; - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ; - Ulcère peptique évolutif ou récent, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés) ; - Hémorragies gastro-intestinales, antécédents d'hémorragies cérébrales ou de toute autre nature ; - Insuffisance hépato-cellulaire sévère ; - Insuffisance rénale sévère non dialysée ; - Insuffisance cardiaque sévère.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "effets gastro-intestinaux" et "effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires" ci dessous). - En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé. L'utilisation concomitante de MOBIC avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué. - En cas d'antécédents d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcères gastro-duodénaux, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récides.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes « effets gastro-intestinaux » et « effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires » ci-dessous). - En cas d'effet thérapeutique insuffisant, il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, ni associer le traitement à un autre AINS, en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé. L'utilisation concomitante du méloxicam avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. L'utilisation du méloxicam n'est pas appropriée pour le traitement des douleurs aiguës. En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué. - En cas d'antécédents d'oesophagite, de gastrite et/ou d'ulcères gastro-duodénaux, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de récides.

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

Effets gastro-intestinaux

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

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

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

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5).

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

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de

Effets gastro-intestinaux

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

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

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

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme ~~corticoïdes administrés par voie orale~~ l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets âgés, les anticoagulants ~~oraux~~ tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine ou les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris l'aspirine donnée à doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise ou ≥ 3 g par jour) (voir rubrique 4.5).

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

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Une surveillance clinique de la pression artérielle chez les patients à risque est recommandée au cours du traitement par le méloxicam, et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement.

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

certaines AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. MOBIC devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée lors de l'initiation du

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS, y compris le méloxicam, (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le méloxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le méloxicam qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par méloxicam devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Paramètres des fonctions hépatiques et rénales

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes. Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle par réduction de la filtration glomérulaire, en raison de leur action inhibitrice sur l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. Une surveillance étroite de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée lors de l'initiation du traitement

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

traitement ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- patient âgé,
- traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie (quelle qu'en soit la cause),
- insuffisance cardiaque congestive,
- insuffisance rénale,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25g/l ou score de Child-Pugh k 10).

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

Rétention sodique et hydrique

Rétention sodique et hydrique avec possibilité d'œdème, d'hypertension artérielle ou d'aggravation d'une hypertension préexistante, ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire dès le début du traitement en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des médicaments anti-hypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5).

Une possible aggravation de l'état des patients insuffisants cardiaques ou hypertendus peut être observée avec les AINS suite à une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connus pour leur effet hyperkaliémant (voir

ou en cas d'augmentation de la dose chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- patient âgé,
- traitements concomitants par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie (quelle qu'en soit la cause),
- insuffisance cardiaque congestive,
- insuffisance rénale,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25g/l ou score de Child-Pugh 10).

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

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

Rétention sodique, potassique et hydrique

Une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques peut survenir avec l'utilisation d'AINS. De plus, une diminution de l'effet antihypertenseur des médicaments antihypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5). En conséquence, avec possibilité des œdèmes, d'hypertension artérielle ou d'aggravation d'une hypertension préexistante, ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque ou une hypertension peuvent survenir ou être aggravés chez les patients prédisposés. Une surveillance clinique est donc nécessaire dès le début du traitement en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des médicaments anti-hypertenseurs peut survenir (voir rubrique 4.5).

Une possible aggravation de l'état des patients insuffisants cardiaques ou hypertendus peut être observée avec les AINS suite à une rétention sodique, potassique et hydrique et une interférence sur les effets natriurétiques des diurétiques pour les patients à risque (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut être favorisée en cas de diabète ou lors de traitement concomitant par des médicaments connus pour leur effet hyperkaliémant (voir rubrique 4.5). Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.

Sujets âgés

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

rubrique 4.5). Une surveillance régulière des taux de potassium est recommandée dans ces cas.

Sujets âgés

Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

- Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans, la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes, Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.
- Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.
- Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé.
- Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.

~~Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.~~

~~Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).~~

- ~~Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles des taux des transaminases sériques, des augmentations de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs des fonctions hépatiques, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Dans, la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et discrètes, Si l'anomalie s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du méloxicam et prescrire les examens appropriés.~~
- ~~Comme tout AINS, le méloxicam peut masquer les symptômes d'une infection sous-jacente.~~
- ~~Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé.~~
- ~~Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.~~

Autres mises en garde et précautions d'emploi, Sujets âgés »

Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragiles ou affaiblis qui nécessitent donc une surveillance accrue. Comme avec les autres AINS, la prudence est de rigueur chez les sujets âgés, dont les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées.

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2).

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

Le méloxicam, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

	lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé. MOBIC 15 mg, comprimé sécable contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Interactions pharmacodynamiques</u> + Autres AINS, y compris les salicylés (aspirine > 3 grammes/jour) L'administration de plusieurs AINS à la fois peut accroître le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales, par effet synergique. L'administration simultanée de méloxicam avec d'autres AINS n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). + Corticoïdes administrés par voie orale : Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). + Anticoagulants oraux Risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée. + Thrombolytiques et anti-agrégants plaquettaires Risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale. + Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). • Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les études d'interaction n'ont été effectuées que chez l'adulte. <u>Interactions pharmacodynamiques</u> + Autres Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et aspirine > 3 grammes/jour L'administration concomitante de méloxicam avec d'autres AINS, y compris l'aspirine donnée à doses anti-inflammatoires (> 1g par prise ou > 3g par jour) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). + Corticoïdes (par exemple les glucocorticoïdes) L'utilisation concomitante avec les corticoïdes nécessite de la prudence en raison de l'augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale. + Anticoagulants et héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives : Risque considérablement accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale. Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'AINS et d'anticoagulants ou d'héparine administrée chez le sujet âgé ou à doses curatives n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans les autres cas, la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru. Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée + Thrombolytiques et anti-agrégants plaquettaires Risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale. + Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale + Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine H Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale altérée (par exemple des patients déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (voir rubrique 4.4). + Autres agents anti-hypertenseurs (y compris les bêta-bloquants) Comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet anti-hypertenseur des bêta-bloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur). + Ciclosporine Les AINS peuvent accroître la néphrotoxicité de la ciclosporine, par le biais d'effets dépendant des prostaglandines rénales. En cas d'association, la fonction rénale doit être surveillée, en particulier chez le sujet âgé. + Dispositifs intra-utérins Les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs intra-utérins. Cette diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins préalablement rapportée pour des traitements par AINS nécessite toutefois d'être confirmé. <u>Interactions pharmacocinétiques (effet du méloxicam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments)</u> + Lithium Les AINS augmentent la lithémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam.	déshydratés ou certains patients âgés), l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à des traitements inhibant la cyclo-oxygénase peut entraîner une nouvelle détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. En conséquence, toute association de ce type doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être suffisamment hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée lors de l'initiation du traitement concomitant puis à intervalles réguliers (voir rubrique 4.4). + Autres agents anti-hypertenseurs (y compris les bêta-bloquants) Comme dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une diminution de l'effet anti-hypertenseur des bêta-bloquants peut survenir (due à l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur). + Inhibiteurs de la calcineurine (par exemple ciclosporine, tacrolimus) Les AINS peuvent accroître la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, par le biais d'effets dépendant des prostaglandines rénales. En cas d'association, la fonction rénale doit être surveillée, en particulier chez le sujet âgé. + Dispositifs intra-utérins Les AINS peuvent diminuer l'efficacité des dispositifs intra-utérins. Cette diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins préalablement rapportée pour des traitements par AINS nécessite toutefois d'être confirmée. <u>Interactions pharmacocinétiques (effet du méloxicam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments)</u> + Lithium Les AINS augmentent la lithémie par diminution de l'excrétion rénale de lithium qui peut atteindre des valeurs toxiques. L'administration concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est nécessaire lors de l'initiation, au cours et à l'arrêt du traitement par le méloxicam. + Méthotrexate Les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (voir rubrique 4.4).
---	--

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

+ Méthotrexate Les AINS peuvent réduire l'excrétion tubulaire du méthotrexate entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en méthotrexate. En conséquence, l'administration d'AINS n'est pas recommandée chez les patients traités par de fortes doses de méthotrexate (plus de 15 mg/semaine) (voir rubrique 4.4). Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale. En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale sont nécessaires. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut) (voir rubrique 4.8). <u>Interactions pharmacocinétiques (effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam)</u> + Cholestyramine La cholestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entérohépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50 % et une diminution de la demi-vie à 13±3 heures. Cette interaction présente une significativité clinique. Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine ou la digoxine.	Ce risque d'interaction entre les AINS et le méthotrexate doit également être pris en compte chez les patients traités par des doses plus faibles de méthotrexate, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale. En cas d'association, une surveillance de la numération sanguine et de la fonction rénale sont nécessaires. Des précautions particulières s'imposent en cas d'administration simultanée du méthotrexate et de l'AINS sur trois jours consécutifs, en raison du risque de toxicité liée à l'augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate. Bien que la pharmacocinétique du méthotrexate (15 mg/semaine) ne soit pas significativement modifiée par l'administration concomitante de méloxicam, il faut tenir compte du risque d'augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate en cas d'administration d'AINS (voir plus haut) <u>Interactions pharmacocinétiques (effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du méloxicam)</u> + Cholestyramine La cholestyramine accélère l'élimination du méloxicam en stoppant la circulation entérohépatique. Cet effet entraîne une augmentation de la clairance du méloxicam de 50 % et une diminution de la demi-vie à 13±3 heures. Cette interaction présente une significativité clinique. Aucune interaction pharmacocinétique directe, présentant une significativité clinique, n'a été détectée avec les antiacides, la cimétidine ou la digoxine.
4.8.Effets indésirables <u>a) Description générale</u> Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (Voir rubrique 4.4). CEdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au	4.8.Effets indésirables <u>a) Description générale</u> Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (Voir rubrique 4.4). CEdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

traitement par AINS.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melœna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Les fréquences des événements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés lors des essais cliniques. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 3750 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à 18 mois (durée moyenne de traitement 127 jours). Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$)

b) Tableau des effets indésirables

Troubles sanguins et du système lymphatique

Fréquent : Anémie

Peu fréquent : Anomalies de la numération de la formule sanguine : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose (voir section c) Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes).

Troubles du système immunitaire

Rare : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes. Troubles psychiatriques

Rare : Troubles de l'humeur, insomnie, cauchemars. Troubles du

système nerveux

Fréquent : Sensations ébrieuses, céphalées.

Peu fréquent : Vertiges, acouphènes, somnolence. Rare : Confusion.

Troubles oculaires

Rare : Troubles de la vue, notamment vision floue. Troubles cardiaques

Peu fréquent : Palpitations.

traitement par AINS.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melœna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Les fréquences des événements rapportés ci-dessous sont basées sur les taux de survenue des effets indésirables observés au cours de 27 essais cliniques, avec une durée de traitement d'au moins 14 jours. Les données sont issues d'essais cliniques réalisés sur 15197 patients traités par des doses orales quotidiennes de 7,5 ou 15 mg de méloxicam sous forme de comprimés ou de gélules sur des périodes allant jusqu'à 1 an. Les effets indésirables mis en évidence lors de notifications spontanées après la mise sur le marché du produit sont également mentionnés. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

b) Tableau des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie

Rare : Anomalies de la numération de la formule sanguine (incluant numération différentielle des globules blancs) : leucopénie, thrombopénie.

De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés (voir section c).

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

inconnu : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques

Rare : humeur altérée, cauchemars.

Inconnu : Etat confusionnel, désorientation.

Affections du système nerveux

Fréquent Sensations ébrieuses, céphalées.

Peu fréquent Etourdissements, somnolence.

Affections oculaires

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

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

Troubles vasculaires Peu fréquent : Augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4), flush. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Rare : Crises d'asthme chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS. Troubles gastro-intestinaux Fréquent : Dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulence, diarrhées. Peu fréquent : Saignements gastro-intestinaux, ulcères gastro-duodénaux, oesophagite, stomatite. Rare : Perforations gastro-intestinales, gastrite, colite. Les ulcères gastro-duodénaux, les perforations et saignements gastro-intestinaux lorsqu'ils surviennent peuvent parfois être sévères, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Troubles hépato-biliaires Rare : Hépatite. Troubles cutanés et du tissu sous-cutané Fréquent : Prurit, éruption cutanée. Peu fréquent : Urticaire. Rare : Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, oedème de Quincke, réactions bulleuses telles qu'érythème polymorphe, réactions de photosensibilité. Troubles rénaux et des voies urinaires Peu fréquent : Rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5). Rare : Insuffisance rénale fonctionnelle aiguë chez certains patients à risque (voir rubrique 4.4). Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : Œdème, y compris oedème des membres inférieurs	Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : vertiges. Rare : Acouphène. Affections cardiaques Rare Palpitations. Une insuffisance cardiaque a été rapportée en association avec un traitement par les AINS. Affections vasculaires Peu fréquent Pression artérielle augmentée (voir rubrique 4.4), flush. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare : Asthme chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à d'autres AINS. Affections gastro-intestinales Très fréquent : dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulences, diarrhées. Peu fréquent : hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation. Rare : Colite, ulcères gastro-duodénaux, oesophagites. Très rare : Perforation gastro-intestinale. Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales peuvent parfois être sévères et potentiellement fatales, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Affections hépatobiliaires Peu fréquent: Anomalies de la fonction hépatique (par exemple augmentation des transaminases ou de la bilirubine). Très rare : Hépatite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : Angioedème, prurit, éruption cutanée. Rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, urticaire. Très rare Dermatose bulleuse, érythème polymorphe. Inconnu Réaction de photosensibilité. Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent Rétention sodique et hydrique, hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.5), anomalies des tests de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique et/ou de l'urée sérique). Très rare : insuffisance rénale aiguë en particulier chez les patients à risque (voir rubrique 4.4). Affections générales et anomalies au site d'administration Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs. c) Informations concernant des cas individuels graves ou des réactions particulièrement fréquentes De très rares cas d'agranulocytose ont été rapportés chez des patients traités par méloxicam et d'autres médicaments potentiellement myélotoxiques (voir rubrique 4.5).
---	---

Tableau de suivi des modifications apportées au RCP de la spécialité MOBIC

	<u>d) Effets indésirables non observés à ce jour avec le médicament, mais généralement connus pour être liés à l'administration d'autres produits de la même classe</u> Lésions rénales organiques entraînant une insuffisance rénale aiguë : de très rares cas de néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aiguë, syndrome néphrotique et nécrose des papilles rénales ont été rapportés (voir rubrique 4.4).
--	---