

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

méloxicam**MOBIC 7,5 mg, comprimé**

B/14 (CIP : 34009 339 608 5 8)

MOBIC 15 mg, comprimé sécable

B/14 (CIP : 34009 338 906 2 9)

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable

B/3 ampoules (CIP : 34009 353 974 5 4)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	M01AC06 (AINS)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 08/05/1995 : MOBIC 7,5 mg et 15 mg, comprimé 29/03/2000 : MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable Rectificatif le 27 novembre 2015 : cf. tableau en annexe.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens M01AC Oxicams M01AC06 Méloxicam

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de :

- MOBIC comprimé était important dans l'indication poussées aiguës d'arthrose, polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante.
- MOBIC injectable était modéré pour un traitement n'excédant pas 3 jours; au-delà son service médical rendu est insuffisant.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

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

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.

NE PAS DEPASSER LA POSOLOGIE DE 15 mg/JOUR.

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable :

Voie intramusculaire.

1 ampoule de 15 mg, une fois par jour.

NE PAS DEPASSER LA POSOLOGIE DE 15 mg/JOUR.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 juillet 2007 au 9 juillet 2016). Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications », cf. tableau en annexe.

► **Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.**

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), MOBIC a fait l'objet de 269 374 prescriptions dont :

- 83 568 (31%) prescriptions sous forme de solution injectable ;
- 75 920 (28%) prescriptions sous forme de comprimé ;
- 109 886 (41%) prescriptions sous forme de comprimé sécable.

MOBIC est majoritairement prescrit dans les lombalgies (23% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de MOBIC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission attire l'attention sur le respect des règles de bon usage des AINS. En tant qu'AINS, le méloxicam expose à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. D'une manière générale, le choix d'un AINS doit reposer sur la prise en considération des facteurs de risque individuels du patient, du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS et des préférences personnelles du patient. Il est recommandé de les utiliser à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleur chronique, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique, de ne pas associer deux AINS et de respecter les contre-indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▀ L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sont potentiellement graves et invalidants.
- ▀ Les spécialités MOBIC sous forme de comprimé entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Leur rapport efficacité / effets indésirables **reste important** dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et **reste moyen** dans le traitement de l'arthrose
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ Il s'agit de médicaments de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOBIC 7,5 mg, comprimé et MOBIC 15 mg, comprimé sécable reste important dans les indications de l'AMM.

MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable :

- ▀ Les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sont potentiellement graves et invalidants.
- ▀ La spécialité MOBIC solution injectable entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité / effets indésirables reste moyen.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ MOBIC injectable est un médicament de recours en cas d'impossibilité d'utiliser les spécialités administrées par voie orale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOBIC 15 mg/1,5 ml, solution injectable reste modéré pour un traitement n'excédant pas 3 jours ; au-delà son service médical rendu est insuffisant.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux :

- dans les indications de l'AMM pour les formes orales,
- uniquement pour un traitement n'excédant pas 3 jours pour la forme injectable.

▀ **Taux de remboursement proposé :**
65% (7,5 mg, comprimé ; 15 mg, comprimé sécable).
30% (15 mg/1,5 ml, solution injectable)

▀ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement au regard de la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

Pour la forme injectable, la Commission réitère sa demande de disposer pour les 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.

► **Portée de l'avis :**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que, pour la forme injectable uniquement, son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- à la spécialité MOBIC 15 mg/1,5 mL solution injectable boîte de 30 ampoules (code 34009 562 811 1 4), agréée aux seules collectivités.

MOBIC 7,5 mg, comprimé / MOBIC 15 mg, comprimé sécable / MOBIC 15 mg/1,5 ml
Tableau comparatif de RCP

RCP 2009	RCP du 27/11/2015
<p>3. Forme pharmaceutique</p> <p>Pour Mobic 7,5 mg, comprimé Comprimé. Comprimé, rond, jaune pâle (code 59D/59D).</p> <p>Pour Mobic 15 mg, comprimé sécable Comprimé sécable. Comprimé sécable, rond, jaune pâle (code 77C/77C)</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5 ml, solution injectable Comprimé sécable. Comprimé sécable, rond, jaune pâle (code 77C/77C).</p>	<p>3. Forme pharmaceutique</p> <p>Pour Mobic 7,5 mg, comprimé Comprimé. Comprimé, rond, de couleur jaune pâle, de forme ronde avec le logo de la compagnie sur une face et le code 59D/59D sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.</p> <p>Pour Mobic 15 mg, comprimé sécable Comprimé sécable. Comprimé sécable, rond, de couleur jaune pâle, de forme ronde avec le logo de la compagnie sur une face et le code 77C/77C sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5 ml, solution injectable Solution injectable. Solution de couleur jaune à verdâtre.</p>
<p>4.3. Contre-indications [...]</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable -enfants et adolescents de moins de 18 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'œdème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS ; [...]</p>	<p>4.3. Contre-indications [...]</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable -enfants et adolescents de moins de 18 ans - Hypersensibilité au méloxicam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou hypersensibilité aux molécules d'activité proche telles que autres AINS, aspirine. MOBIC ne doit pas être administré aux patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke ou d'urticaire après administration d'aspirine ou d'autres AINS ; [...]</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'antécédents d'œsophagite, 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 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p> <p>En l'absence d'amélioration après plusieurs jours, le bénéfice du traitement doit être réévalué.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'antécédents d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcères gastro-duodénaux peptiques, il est recommandé de s'assurer de la guérison complète de ces affections avant d'instaurer le traitement par le méloxicam. Chez les patients traités par le méloxicam et présentant des antécédents de

systématiquement toute éventuelle apparition de récives.
 [...]

Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable
 Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des
 traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou
 d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets
 âgés, les anticoagulants tels que la warfarine, ou les autres médicaments
 anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'aspirine donnée à doses
 anti-inflammatoires (> 1g par prise ou > 3g par jour) (voir rubrique 4.5).

Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des
 traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou
 d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets
 âgés, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, ou les autres
 médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'aspirine
 donnée à doses anti-inflammatoires ($\geq 1g$ par prise ou $\geq 3g$ par jour) (voir
 rubrique 4.5).

[...]

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.

[...]

ce type, surveiller systématiquement toute éventuelle apparition de
 récives.
 [...]

Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable

~~Une attention particulière doit être portée~~ **Chez les** patients recevant des
 traitements **associés** susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou
 d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets
 âgés, les anticoagulants tels que la warfarine, ~~ou~~ les autres médicaments
 anti-inflammatoires non stéroïdiens, ~~y compris~~ **ou** l'aspirine donnée à **des**
 doses **anti-inflammatoires** (~~$\rightarrow 1g \geq 500 mg$~~ par prise ou ~~$\rightarrow \geq 3g$~~ par jour),
 l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée (voir rubrique
 4.5).

Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable

~~Une attention particulière doit être portée~~ **Chez les** patients recevant des
 traitements **associés** susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou
 d'hémorragie, comme l'héparine en traitement curatif ou chez les sujets
 âgés, les ~~anticoagulants oraux tels que la warfarine, ou les~~ autres
 médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ~~y compris~~ **ou** l'aspirine
 donnée à **des** doses **anti-inflammatoires** (~~$\geq 1g \geq 500 mg$~~ par prise ou $\geq 3g$
 par jour, **l'association avec le méloxicam n'est pas recommandée** (voir
 rubrique 4.5).

[...]

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.~~

**Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, le syndrome
 de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées lors
 de l'utilisation du méloxicam. Les patients doivent être informés des
 signes et symptômes de la maladie, et les réactions cutanées doivent
 être surveillées étroitement. Le risque d'apparition de syndrome de
 Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est le plus élevé pendant**

<p><u>Autres mises en garde et précautions</u> [...] 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. [...]</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable Ce médicament contient moins d'un mmol de sodium (23 mg) par ampoule.</p>	<p>les premières semaines de traitement. Si les symptômes ou signes de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent associé à des cloques ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement par méloxicam doit être arrêté. Le diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect permettent d'obtenir de meilleurs résultats dans la prise en charge du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell lors de l'utilisation du méloxicam, le méloxicam ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.</p> <p>[...] <u>Association au pemetrexed</u> Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée recevant un traitement par le pemetrexed, le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration de pemetrexed (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Autres mises en garde et précautions</u> [...] 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. Le méloxicam peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par le méloxicam doit être envisagé (voir rubrique 4.6). [...]</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable Ce médicament contient moins d'un d'1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 1,5 ml, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme exempt</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les études d'interaction n'ont été effectuées que chez l'adulte.</p> <p><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). [...]</p> <p>Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable + 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</p>	<p>de sodium.</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les études d'interaction n'ont été effectuées que chez l'adulte.</p> <p>Risques liés à l'hyperkaliémie</p> <p>Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime.</p> <p>La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs associés.</p> <p>Ce risque est accru lorsque les médicaments mentionnés ci-dessus sont administrés en association avec le méloxicam.</p> <p><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 ou l'aspirine donnée à des doses anti-inflammatoires (≥ 1g > 500 mg par prise ou ≥ 3g par jour) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). [...]</p> <p>Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable + Anticoagulants ou 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 (par exemple à doses préventives), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru. Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable

+ 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.

[...]

+ 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.

[...]

Pour Mobic 15 mg/1,5ml solution injectable

+ Anticoagulants ~~et~~ ou 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). **En raison de son administration intramusculaire, la solution de méloxicam est contre-indiquée chez les patients traités par anticoagulants (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Dans les autres cas (**par exemple à doses préventives**), la prudence est nécessaire lors de l'administration d'héparine en raison d'un risque hémorragique accru.

~~Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire si l'association ne peut être évitée.~~

[...]

+ 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.~~

+ Deferasirox

L'administration concomitante de méloxicam et de deferasirox peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. La prudence est recommandée lors de l'association de ces médicaments.

[...]

+ Pemetrexed

Lors de l'utilisation concomitante de méloxicam avec le pemetrexed chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine allant de 45 à 79 ml/min), le traitement par méloxicam doit être interrompu pendant au moins cinq jours avant, le jour même, et au moins les deux jours suivant l'administration du pemetrexed. Si l'administration concomitante du méloxicam et du pemetrexed est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier en raison du risque de myélosuppression et d'effets indésirables gastro-intestinaux. Chez les

	<p>patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/min), l'administration concomitante de méloxicam et de pemetrexed n'est pas recommandée.</p> <p>Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine \geq 80 ml/min), des doses de 15 mg de méloxicam peuvent diminuer l'élimination du pemetrexed et, par conséquent, augmenter la survenue d'événements indésirables dus au pemetrexed. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de doses de 15 mg de méloxicam avec le pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine \geq 80 ml/min).</p> <p>[...]</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>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.</p> <p>[...]</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.</p> <p>Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée.</p> <p>Cependant, compte tenu de son profil pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, il est peu probable que le méloxicam affecte l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Toutefois, en cas de survenue de troubles de la vision notamment une vision floue, d'étourdissements, de somnolence, de vertiges ou autres troubles du système nerveux central, il est recommandé de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>a) Description générale</p> <p>[...]</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>a) Description générale</p> <p>[...]</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies</p>

gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, 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.

[...]

b) Tableau des effets indésirables

[...]

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 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, œsophagites.

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 générales et anomalies au site d'administration

Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable

Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

Pour Mobic 15 mg/1,5 ml solution injectable

gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé, (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, **douleurs abdominales, melæna, hématurie**, stomatite ulcérate, **douleurs abdominales, melæna, hématurie** exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Des effets indésirables cutanés sévères : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

[...]

b) Tableau des effets indésirables

[...]

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions allergiques autres que réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Inconnu : **choc anaphylactique** (pour Mobic 15mg/1,5ml solution injectable uniquement) réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Affections psychiatriques

Rare : humeur altérée, cauchemars.

Inconnu: état confusionnel, désorientation.

[...]

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : **troubles gastro-intestinaux tels que** dyspepsies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, flatulences, diarrhées.

Peu fréquent : hémorragies gastro-intestinales occultes ou macroscopiques, stomatite, gastrite, éructation.

Rare : colite, ulcères gastro-duodénaux, œsophagites.

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 générales et anomalies au site d'administration

Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable

Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs.

Pour Mobic 15 mg/1,5 ml solution injectable

<p>Fréquent : Œdème, y compris œdème des membres inférieurs. [...]</p>	<p>Fréquent : Œdème, y compris œdème des membres inférieurs. masse au site d'injection, douleur au site d'injection. Peu fréquent : œdème, y compris œdème des membres inférieurs [...]</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Absorption <p>Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastrointestinal et présente une biodisponibilité absolue de 89% après administration orale sous forme de gélule. La bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable. Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).</p> <p>Après administration de doses répétées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Lors d'une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques varient entre 0,4 à 1,0 µg/ml pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 µg/ml pour une dose de 15 mg (Valeurs des Cmin et Cmax à l'état d'équilibre), avec une amplitude assez faible. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration au milieu d'un repas.</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5 ml solution injectable Le méloxicam est totalement absorbé après injection intra-musculaire. En comparaison à la voie orale, la biodisponibilité relative est proche de 100 %. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire en cas de passage de la forme</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Absorption <p>Pour Mobic 7,5 mg comprimé et Mobic 15 mg comprimé sécable Le méloxicam est bien absorbé au niveau du tractus gastrointestinal et présente une biodisponibilité absolue de 89% d'environ 90% après administration orale sous forme de gélule. La bioéquivalence a été établie entre les gélules, les comprimés et la suspension buvable. Après administration d'une dose unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales moyennes médianes sont atteintes en 2 heures pour la suspension buvable et en 5 à 6 heures pour les formes orales solides (comprimés et gélules).</p> <p>Après administration de doses répétées, l'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours. Lors d'une administration quotidienne, les concentrations plasmatiques moyennes varient entre 0,4 à 1,0 µg/ml pour une dose de 7,5 mg et 0,8 à 2,0 µg/ml pour une dose de 15 mg (Valeurs des Cmin et Cmax à l'état d'équilibre), avec une amplitude assez faible. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 6 heures pour les formes comprimés, gélules et suspension buvable respectivement. L'absorption du méloxicam après administration orale n'est pas modifiée en cas d'administration au milieu d'un repas ou de façon concomitante avec des antiacides minéraux.</p> <p>Pour Mobic 15 mg/1,5 ml solution injectable Le méloxicam est totalement absorbé après injection intra-musculaire I.M. En comparaison à la voie orale, la biodisponibilité relative est proche de 100 %. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire en cas de passage de la</p>

injectable à une formulation destinée à la voie orale. Après injection intramusculaire d'une dose de 15 mg, la concentration plasmatique maximale est de l'ordre de 1,62 mg/l, elle est atteinte en 60 minutes environ.

▪ Distribution

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99%). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique. Le volume de distribution est faible, de 11 litres en moyenne. Les variations interindividuelles sont de l'ordre de 30 à 40%.

▪ Métabolisme

[...]

▪ Elimination

Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5% de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les faeces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.

La demi-vie moyenne d'élimination est de l'ordre de 20 heures. La clairance plasmatique totale est de 8 ml/min en moyenne.

[...]

▪ Populations particulières

Insuffisance hépatique/rénale

Une insuffisance hépatique ou rénale à un stade léger à modéré n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. Dans les cas d'insuffisance rénale sévère, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam. La dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée dans ce cas (voir rubrique 4.2).

forme injectable à une formulation destinée à la voie orale. Après injection **intra-musculaire I.M.** d'une dose de 15 mg, la concentration plasmatique maximale est de l'ordre de **1,62 mg/l 1,6 à 1,8 µg/ml** est atteinte en **60 minutes environ 1 à 6 heures.**

▪ Distribution

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (99%). Il pénètre dans le liquide synovial où il atteint des concentrations correspondant environ à la moitié de la concentration plasmatique. ~~Le volume de distribution est faible, de 11 litres en moyenne. Les variations interindividuelles sont de l'ordre de 30 à 40%.~~

Le volume de distribution est faible, d'environ 11 litres après l'administration I.M. ou I.V., et montre des variations interindividuelles de l'ordre de 7 à 20%. Le volume de distribution après l'administration de doses orales de méloxicam (7,5 à 15 mg) est d'environ 16 litres avec des coefficients de variation allant de 11 à 32 %.

▪ **Métabolisme Biotransformation**

[...]

▪ Elimination

Le méloxicam est éliminé principalement sous forme de métabolites, pour moitié par voie urinaire et pour moitié par voie fécale. Moins de 5% de la dose quotidienne sont excrétés sous forme inchangée dans les faeces, seules des traces de méloxicam inchangé sont retrouvées dans les urines.

~~La demi-vie moyenne d'élimination est de l'ordre de 20 heures. La clairance plasmatique totale est de 8 ml/min en moyenne.~~ **La demi-vie moyenne d'élimination varie entre 13 et 25 heures après l'administration orale, I.M. et I.V.. La clairance plasmatique totale est de 7 à 12 ml/min après l'administration de doses uniques, par voie orale, intraveineuse ou rectale.**

[...]

▪ Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique/rénale

Une insuffisance hépatique, ou rénale à un stade léger à modéré, n'a pas d'influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques du méloxicam. **Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ont eu une élimination totale du médicament significativement plus élevée. La liaison aux protéines est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.** Dans les cas d'insuffisance rénale sévère

Patients âgés

La clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés est légèrement plus faible que celle observée chez les sujets plus jeunes.

terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner une augmentation des concentrations de la fraction libre de méloxicam. La dose quotidienne de 7,5 mg ne doit pas être dépassée dans ce cas (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

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