

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Meloxicam AL 7,5 mg Tabletten
Meloxicam AL 15 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Meloxicam AL 7,5 mg Tabletten

1 Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 40,85 mg Lactose-Monohydrat.

Meloxicam AL 15 mg Tabletten

1 Tablette enthält 15 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 81,70 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Meloxicam AL 7,5 mg Tabletten

Blassgelbe, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Meloxicam AL 15 mg Tabletten

Blassgelbe, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeittherapie von aktivierten Arthrosen,
- symptomatische Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis oder Spondylitis ankylosans.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Meloxicam AL 7,5 mg Tabletten

Aktivierte Arthrosen

- 7,5 mg/Tag (1 Tablette zu 7,5 mg).

Falls erforderlich, kann die Dosis bei ausbleibender Besserung auf 15 mg/Tag (2 Tabletten zu 7,5 mg) erhöht werden.

Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans

- 15 mg/Tag (2 Tabletten zu 7,5 mg; siehe auch „Besondere Patientengruppen“).

Je nach therapeutischem Ansprechen kann die Dosis auf 7,5 mg/Tag (1 Tablette zu 7,5 mg) gesenkt werden.

Meloxicam AL 15 mg Tabletten

Aktivierte Arthrosen

- 7,5 mg/Tag (½ Tablette zu 15 mg).

Falls erforderlich, kann die Dosis bei ausbleibender Besserung auf 15 mg/Tag (1 Tablette zu 15 mg) erhöht werden.

Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans

- 15 mg/Tag (1 Tablette zu 15 mg; siehe auch „Besondere Patientengruppen“).

Je nach therapeutischem Ansprechen kann die Dosis auf 7,5 mg/Tag (½ Tablette zu 15 mg) gesenkt werden.

Die Dosis von 15 mg pro Tag darf nicht überschritten werden.

Die Gesamttagesdosis sollte als Einmalgabe mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapienotwendigkeit des Patienten für eine symptomatische Behandlung sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit Arthrose.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 5.2)

Die empfohlene Dosis für die Langzeit-Therapie der rheumatoiden Arthritis und Spondylitis ankylosans beträgt bei älteren Patienten 7,5 mg pro Tag. Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen sollten die Behandlung mit 7,5 mg pro Tag beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Dialyse-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz darf die Dosis 7,5 mg pro Tag nicht überschreiten.

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (d.h. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 25 ml/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ohne Dialyse: siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion: siehe Abschnitt 4.3).

Kinder

Meloxicam AL darf bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht angewendet werden.

Meloxicam AL ist in den Dosierungen 7,5 mg und 15 mg erhältlich.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren,
- Überempfindlichkeit gegen Meloxicam, einen der sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen Substanzen mit vergleichbarem Wirkmechanismus wie z.B. andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure. Meloxicam darf bei Patienten, bei denen es nach Anwendung von Acetylsalicylsäure

oder anderen NSAR zu Anzeichen von Asthma bronchiale, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria gekommen ist, nicht angewendet werden.

- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR,
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera/Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- schwere Einschränkung der Leberfunktion,
- schwere Niereninsuffizienz ohne Dialyse,
- gastrointestinale Blutungen; zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen in der Anamnese,
- schwere Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Effekte weiter unten).

Die empfohlene maximale Tagesdosis soll bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen nicht erhöht werden. Zusätzliche NSAR sollen nicht verabreicht werden, da sich dadurch die Toxizität erhöhen kann, während ein therapeutischer Vorteil nicht nachgewiesen wurde. Die Anwendung von Meloxicam in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Meloxicam hat einen verzögerten Wirkungseintritt und ist daher nicht geeignet für die Behandlung von Patienten, bei denen eine rasche Schmerzlinderung erforderlich ist.

Tritt nach mehreren Tagen keine Besserung ein, ist der therapeutische Nutzen der Behandlung neu zu bewerten.

Eine Ösophagitis, Gastritis und/oder peptische Ulzera in der Anamnese des Patienten müssen abgeklärt werden, um vor Beginn einer Therapie mit Meloxicam deren vollständige Abheilung sicher zu stellen. Bei Patienten mit diesen Erkrankungen in der Vorgeschichte sollte routinemäßig darauf geachtet werden, dass Rezidive bei der Behandlung mit Meloxicam auftreten können.

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis be-

ginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. Heparin in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten, orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin oder andere NSAR, einschließlich Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen (≥ 1 g/Einzeldosis oder ≥ 3 g/Tag – siehe Abschnitt 4.5), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Meloxicam zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Umstände verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder Erkrankungen in der Anamnese sollten auf Verdauungsstörungen im Bereich des Verdauungstraktes, insbesondere gastrointestinale Blutungen, überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko wird eine Blutdruckkontrolle durch den Arzt vor Beginn der Behandlung sowie insbesondere während des Beginns der Meloxicam-Behandlung empfohlen.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR, Meloxicam eingeschlossen, (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Meloxicam auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arte-

rieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Meloxicam nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Schwerwiegende Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen

Es ist bekannt, dass es unter NSAR einschließlich der Oxime zu schweren Hautreaktionen und schwerwiegenden lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen (d.h. anaphylaktischen Reaktionen) kommen kann.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Meloxicam AL beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam darf der Patient nie wieder mit Meloxicam behandelt werden.

Unter Meloxicam wurden Fälle von fixem Arzneimittelexanthem berichtet. Patienten mit einem Meloxicam-assoziierten fixen Arzneimittelexanthem in der Vorgeschichte sollten nicht erneut mit Meloxicam behandelt werden. Möglicherweise kann es zu einer Kreuzreaktivität mit anderen Oximaten kommen.

Parameter der Leber und Nierenfunktion

Wie bei den meisten NSAR wurde gelegentlich ein Anstieg der Transaminasen- und Bilirubinspiegel im Serum oder anderer Parameter der Leberfunktion festgestellt und sowohl über eine Zunahme des Serumkreatinins, der BUN-Werte als auch Störungen anderer Laborwerte berichtet. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte Abweichungen vorübergehender Natur. Erweist sich die Veränderung als signifikant oder anhaltend, sollte Meloxicam abgesetzt und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Nierenfunktionsstörungen

NSAR können über eine Hemmung der vasodilatierenden Wirkung renaler Prostaglandine und Verminderung der glomerulären Filtration ein funktionelles Nierenversagen hervorrufen. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Bei Patienten mit den folgenden Risikofaktoren wird zu Beginn der

Therapie oder nach einer Dosissteigerung eine sorgfältige Überwachung der Diurese und der Nierenfunktion empfohlen:

- ältere Patienten,
- Begleitmedikationen wie ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Sartane, Diuretika (siehe Abschnitt 4.5),
- Hypovolämie (jeglicher Ursache),
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- Niereninsuffizienz,
- nephrotisches Syndrom,
- Lupus-Nephropathie,
- schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child Pugh-Wert ≥ 10).

In seltenen Fällen können NSAR Auslöser einer interstitiellen Nephritis, Glomerulonephritis, Nierenmarknekrose oder eines nephrotischen Syndroms sein.

Bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium darf die tägliche Dosis 7,5 mg nicht überschreiten. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 25 ml/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Natrium-, Kalium- und Wasserretention

Unter NSAR kann es zu Natrium-, Kalium- und Wasserretention sowie zu einer Beeinflussung der natriuretischen Wirkung von Diuretika kommen. Außerdem kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln auftreten (siehe Abschnitt 4.5). Bei empfindlichen Patienten kann das zum plötzlichen Auftreten oder zur Verschlechterung von Ödemen, Herzinsuffizienz oder Hypertonie führen. Bei Risikopatienten ist daher eine klinische Überwachung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie kann durch einen Diabetes mellitus oder eine Kaliumspiegel erhöhende Begleittherapie begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5). In diesen Fällen sollte der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen beeinträchtigen häufig ältere oder gebrechliche Patienten oder Patienten mit geschwächtem Gesundheitszustand stärker, so dass diese Patienten sorgfältig überwacht werden müssen. Wie bei anderen NSAR ist bei älteren Patienten besondere Vorsicht angebracht, da häufig Nieren-, Leber- und/oder Herzfunktion beeinträchtigt sind. Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wie alle anderen NSAR kann Meloxicam die Symptome einer gleichzeitig bestehenden Infektionskrankheit maskieren.

Die Anwendung von Meloxicam kann – wie bei allen Arzneimitteln, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen – die Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen mit Empfängniswunsch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6). Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben oder

die sich wegen Unfruchtbarkeit untersuchen lassen wollen, sollte das Absetzen von Meloxicam in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Meloxicam AL nicht einnehmen.

Meloxicam AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurde nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere NSAR, einschließlich Salicylate (Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag) und selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann über eine synergistische Wirkung das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam mit anderen NSAR einschließlich Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen (≥ 1 g/Einzeldosis oder ≥ 3 g/Tag) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Corticosteroide (z.B. Glucocorticoide)

Die gleichzeitige Anwendung mit Kortikosteroiden erfordert Vorsicht wegen eines erhöhten Risikos für Blutungen oder gastrointestinale Ulzera.

Antikoagulanzen oder Heparin (bei Anwendung in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten)

Aufgrund der Hemmung der Thrombozytenfunktion und Schädigung der Magen- und Duodenum-Schleimhaut besteht ein beträchtlich erhöhtes Blutungsrisiko. NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von NSAR und Antikoagulanzen oder Heparin bei geriatrischen Patienten oder bei Anwendung in kurativen Dosen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In den verbleibenden Fällen einer gemeinsamen Anwendung mit Heparin ist wegen eines erhöhten Blutungsrisikos Vorsicht erforderlich. Eine sorgfältige Überwachung der INR ist unbedingt erforderlich, wenn eine kombinierte Behandlung unvermeidbar ist.

Thrombolytika und Thrombozytenaggregationshemmer

Aufgrund der Hemmung der Thrombozytenfunktion und Schädigung der Magen- und Duodenum-Schleimhaut besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Verabreichung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Substanzen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und möglicherweise zu einem akuten Nierenversagen führen, das in der Regel reversibel ist. Aus diesem Grund sollten derartige Kombinationen insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert und deren Nierenfunktion zu Beginn und während einer Begleittherapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Antihypertensiva (z.B. Betablocker)

Wie im vorgenannten Fall kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Betabolckern kommen (durch Hemmung der vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine).

Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus)

NSAR können über Prostaglandin-vermittelte Wirkungen in den Nieren die Nephrotoxizität von Calcineurin-Inhibitoren erhöhen. Während einer Kombinationstherapie muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Intrauterine Verhütungsmittel

Eine verminderte Wirksamkeit von Intrauterin-Pessaren durch NSAR wurde berichtet, dies muss jedoch durch weitere Studien bestätigt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

(Auswirkungen von Meloxicam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel)

Lithium

Auf Grund einer Verringerung der renalen Lithiumausscheidung können NSAR die Lithiumserumkonzentration bis hin zu toxischen Plasmakonzentrationen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und NSAR wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Sollte dennoch eine Kombinationstherapie erforderlich sein, muss zu Beginn, während und nach Beendigung der Meloxicam-Therapie die Lithium-Plasmakonzentration sorgfältig überwacht werden.

Methotrexat

NSAR können die tubuläre Sekretion von Methotrexat vermindern und auf diese Weise die Methotrexat-Plasmakonzentration erhöhen. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Gabe von NSAR bei Patienten, die hohe Methotrexat-Dosen (> 15 mg/Woche) erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auch bei Patienten mit einer Methotrexat-Therapie in niedriger Dosierung muss, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ebenfalls das Risiko einer Interaktion zwischen NSAR-Zubereitungen und Methotrexat in Betracht gezogen werden. Im Falle einer Kombinationstherapie muss sowohl die Nierenfunktion als auch das Blutbild überwacht werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen

der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung von NSAR und Methotrexat weniger als drei Tage beträgt. In solchen Fällen kann der Plasmaspiegel von Methotrexat ansteigen und zu einer erhöhten Toxizität führen.

Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften von Methotrexat (15 mg/Woche) nicht wesentlich von einer gleichzeitigen Gabe von Meloxicam beeinflusst werden, muss eine mögliche Erhöhung der hämatologischen Methotrexat-Toxizität im Zusammenspiel mit einer NSAR-Therapie berücksichtigt werden (siehe oben und Abschnitt 4.8).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Meloxicam)

Colestyramin

Colestyramin beschleunigt die Elimination von Meloxicam, in dem es den enterohepatischen Kreislauf unterbricht, so dass die Meloxicam-Clearance um 50% ansteigt und die Halbwertszeit auf 13 ± 3 Stunden abnimmt. Diese Wechselwirkung ist klinisch relevant.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida, Cimetidin und Digoxin wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittel-Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1% bis auf ungefähr 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryofötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Meloxicam ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Meloxicam während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Meloxicam bei einer Frau

angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Meloxicam ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Meloxicam sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Meloxicam im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Obwohl keine speziellen Erkenntnisse zu Meloxicam vorliegen, ist bekannt, dass NSAR in die Muttermilch übertreten. Daher wird die Anwendung von Meloxicam bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings hat Meloxicam auf der Basis des pharmakodynamischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen wahrscheinlich keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf diese Fähigkeiten. Sollte es jedoch zu Sehstörungen, Benommenheit, Schwindel oder anderen Störungen des Zentralnervensystems kommen, ist es ratsam, die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeine Beschreibung

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominelle Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf entsprechenden Daten zu unerwünschten Ereignissen in 27 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen. Die Informationen stützen sich auf klinische Untersuchungen an 15.197 Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr orale Tagesdosen von 7,5 oder 15 mg Meloxicam in Tabletten- oder Kapsel-Form erhielten.

Unerwünschte Ereignisse mit möglichem kausalen Zusammenhang zur Anwendung von Meloxicam, die nach Markteinführung berichtet wurden, wurden ebenfalls eingeschlossen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

b) Auflistung der Nebenwirkungen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie.

Selten: Veränderungen des Blutbildes (einschließlich Differenzialblutbild): Leukopenie, Thrombozytopenie.

Sehr selten: Fälle von Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.8 c).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Andere allergische Reaktionen als anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen.

Nicht bekannt: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Insomnie, Alpträume.

Nicht bekannt: Verwirrheitszustände, Desorientiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Benommenheit, Schläfrigkeit.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen einschließlich Verschwommensehen, Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo.

Selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Selten: Palpitationen.

Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckanstieg (siehe Abschnitt 4.4), Flushing, kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse, zerebrovaskuläre thromboembolische Ereignisse.

Nicht bekannt: Periphere venöse thrombotische Ereignisse.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Asthma bei einigen Patienten mit allergischen Reaktionen gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR.

Nicht bekannt: Pulmonale Eosinophilie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Obstipation, Blähungen, Diarrhö, leichte gastrointestinale Blutungen, die in sehr seltenen Fällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: Okkulte oder makroskopische gastrointestinale Blutungen, Stomatitis, Gastritis, Eruktion.

Selten: Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Ösophagitis, Colitis.

Sehr selten: Gastrointestinale Perforation.

Nicht bekannt: Pankreatitis.

Besonders bei älteren Patienten können gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen manchmal schwerwiegend und möglicherweise tödlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Vorübergehende Störungen von Leberfunktionstests (z.B. Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubin-Werte).

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Angioödem, Pruritus, Hautausschlag.

Selten: Urtikaria.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), bullöse Dermatitis, Erythema multiforme.

Nicht bekannt: Photosensibilisierungsreaktionen, fixes Arzneimittellexanthem (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Störungen von Nierenfunktionstests (z.B. Erhöhung der Kreatinin- und/oder Harnstoff-Werte im Serum).

Sehr selten: Akutes Nierenversagen besonders bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme, einschließlich Unterschenkelödeme.

c) Informationen über individuelle schwerwiegende und/oder häufig auftretende Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Meloxicam und anderen potenziell myelotoxischen Substanzen behandelt wurden, wurden sehr seltene Fälle von Agranulozytose beschrieben (siehe Abschnitt 4.5).

d) Nebenwirkungen, die bislang noch nicht im Zusammenhang mit Meloxicam beobachtet wurden, bei denen jedoch allgemein anerkannt ist, dass sie auf andere Verbindungen dieser Substanzklasse zurückführbar sind.

Organische Nierenschädigung, die wahrscheinlich zum akuten Nierenversagen führt: Es wurden sehr seltene Fälle von interstitieller Nephritis, akuter Tubulusnekrose, nephrotischem Syndrom sowie Papillennekrose beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach akuter NSAR-Überdosierung beschränken sich die Symptome gewöhnlich auf Lethargie, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen, die in der Regel unter supportiver Therapie reversibel sind. Es kann zu gastrointestinalen Blutungen kommen. Schwere Vergiftungen können zu Hypertonie, akutem Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen, Atemdepression, Koma, Krampfanfällen, Herz-Kreislauf-Kollaps und Herzstillstand führen. Es wurde über anaphylaktoide Reaktionen unter therapeutischer Einnahme von NSAR berichtet, die auch nach einer Überdosierung auftreten können.

Patienten mit einer NSAR-Überdosierung sollten symptomatisch und supportiv behandelt werden. In einer klinischen Studie wurde eine beschleunigte Elimination von Meloxicam durch orale Gabe von 3-mal täglich 4 g Colestyramin nachgewiesen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antirheumatika; Oxicame.
ATC-Code: M01AC06

Meloxicam ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Stoffgruppe der Oxicame mit antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften.

Die antiphlogistische Wirkung von Meloxicam wurde in klassischen Entzündungsmodellen nachgewiesen. Wie bei anderen NSAR ist der genaue Wirkmechanismus weiterhin unbekannt. Allerdings weisen alle NSAR (einschließlich Meloxicam) mindestens einen gemeinsamen Wirkmechanismus auf: die Hemmung der Biosynthese der Prostaglandine, die als Entzündungsmediatoren bekannt sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Meloxicam wird aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert, was sich in einer hohen absoluten Bioverfügbarkeit von 89% nach oraler Gabe (Kapseln) widerspiegelt. Es wurde nachgewiesen, dass Tabletten, orale Suspensionen und Kapseln bioäquivalent sind.

Nach Gabe einer Einzeldosis von Meloxicam werden die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen bei der Suspension innerhalb von 2 Stunden und bei festen oralen Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten) innerhalb von 5–6 Stunden erreicht. Nach wiederholter Gabe werden innerhalb von 3–5 Tagen *Steady-State*-Bedingungen erreicht. Die 1-mal tägliche Anwendung führt zu Wirkstoff-Plasmakonzentrationen mit einer relativ kleinen *Peak-Trough*-Schwankung im Bereich von 0,4–1,0 µg/ml für die 7,5 mg-Dosis und 0,8–2,0 µg/ml für die 15 mg-Dosis (C_{min} bzw. C_{max} im *Steady State*). Im *Steady State* werden die maximalen Meloxicam-Plasmakonzentrationen bei Tabletten, Kapseln und Suspensionen zum Einnehmen innerhalb von 5–6 Stunden erreicht. Bei länger dauernder Behandlung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr werden Wirkstoffkonzentrationen erreicht, die denen des erstmalig erreichten *Steady State* vergleichbar sind. Das Ausmaß der Resorption von Meloxicam nach Einnahme wird durch gleichzeitige Aufnahme von Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Meloxicam wird sehr stark an Plasmaproteine gebunden, im Wesentlichen an Albumin (99%). Meloxicam penetriert in die Synovialflüssigkeit und erreicht dort Konzentrationen in Höhe von etwa der Hälfte der Plasmakonzentration. Das Verteilungsvolumen ist mit durchschnittlich 11 l gering. Interindividuelle Schwankungen liegen in der Größenordnung von 30–40%.

Biotransformation

Meloxicam unterliegt einer ausgeprägten hepatischen Biotransformation. Es wurden vier unterschiedliche Meloxicam-Metaboliten im Urin nachgewiesen, die alle pharmakodynamisch inaktiv sind. Der Hauptmetabolit, 5'-Carboxymeloxicam (60% der Dosis), wird durch Oxidation des intermediären Metaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam gebildet, der ebenfalls in geringerem Umfang ausgeschieden wird (9% der Dosis). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP2C9 eine wichtige Rolle im Abbauprozess von Meloxicam spielt. Das CYP3A4-Isoenzym ist in geringem Maße beteiligt. Für die anderen beiden Metaboliten, die 16% bzw. 4% der verabreichten Dosis ausmachen, ist wahrscheinlich die Peroxidase-Aktivität des Patienten von entscheidender Bedeutung.

Elimination

Meloxicam wird vorwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden und tritt zu gleichen Teilen in Urin und Stuhl auf. Weniger als 5% der Tagesdosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden, während Meloxicam im Urin nur in Spuren nachweisbar ist. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt

etwa 20 Stunden und die Gesamt-Plasmaclearance durchschnittlich 8 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

Meloxicam weist nach peroraler oder intramuskulärer Verabreichung im therapeutischen Dosisbereich von 7,5 mg und 15 mg eine lineare Pharmakokinetik auf.

Besondere Patientengruppen

Leber-/Niereninsuffizienz

Weder eine Leberinsuffizienz noch eine geringgradige oder mäßige Niereninsuffizienz hat wesentliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Bei terminaler Niereninsuffizienz kann die Vergrößerung des Verteilungsvolumens zu höheren Konzentrationen an freiem Meloxicam führen. Hier darf eine Tagesdosis von 7,5 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die durchschnittliche Plasmaclearance im *Steady State* etwas geringer als bei jüngeren Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Meloxicam war in präklinischen Studien identisch mit dem der NSAR: Bei zwei Tierspezies wurden während Langzeitgabe bei hoher Dosierung gastrointestinale Ulzerationen und Erosionen sowie Nierenpapillennekrose beobachtet.

Reproduktionsstudien an der Ratte zu oral verabreichtem Meloxicam zeigten eine verminderte Zahl an Ovulationen, Hemmung der Implantation und embryotoxische Effekte (verstärkte Resorption) bei maternotoxischen Dosen von 1 mg/kg und höher auf. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen ließen bei oralen Dosen bis 4 mg/kg (Ratte) und 80 mg/kg (Kaninchen) keine teratogene Wirkung erkennen.

Der betroffene Dosisbereich übertraf die therapeutische Dosis (7,5–15 mg), bezogen auf eine mg/kg-Dosierung (Person mit 75 kg), um den Faktor 5 bis 10. Wie bei anderen Prostaglandinsynthesehemmern wurden fetotoxische Wirkungen am Ende der Tragezeit beschrieben. Eine mutagene Wirkung konnte weder *in vitro* noch *in vivo* nachgewiesen werden. In Ratte und Maus wurde bei Dosen, die wesentlich höher als die klinisch eingesetzten Dosen waren, kein karzinogenes Risiko gefunden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Natriumcitrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Meloxicam AL 7,5 mg Tabletten
Meloxicam AL 15 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

62506.00.00
62507.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. November 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
2. September 2008

10. Stand der Information

Mai 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin