Mobic® 7,5 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 22,3 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten.

Hellgelbe, runde Tabletten mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und einer Bruchrille mit der Prägung „59D/59D“ auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Symptomatische Kurzzeitbehandlung akuter Schübe bei Osteoarthrose;
– symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis oder der Spondylitis ankylosans.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die gesamte Tagesdosis soll auf einmal während einer Mahlzeit mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit eingenommen werden.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Bedarf des Patienten hinsichtlich der Linderung von Symptomen sowie das Ansprechen auf die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Osteoarthrose.

Akute Schübe bei Osteoarthrose: 7,5 mg täglich (1 Tablette zu 7,5 mg). Sollte keine Besserung eintreten, kann die Dosis auf 15 mg täglich (2 Tabletten zu 7,5 mg) erhöht werden.

Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans: 15 mg täglich (2 Tabletten zu 7,5 mg). Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“. Bei entsprechendem therapeutischem Verlauf kann die Dosierung auf 7,5 mg täglich (1 Tablette zu 7,5 mg) reduziert werden.

Die Dosierung von 15 mg/Tag darf nicht überschritten werden.

Spezielle Patientengruppen

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

Bei älteren Patienten ist die empfohlene Dosis bei Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis und der Spondylitis ankylosans 7,5 mg täglich. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Wirkungen sollte die Behandlung mit 7,5 mg täglich begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz 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 (für Patienten mit nicht dialysierbarer schwerer Niereninsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

Kinder und Jugendliche

Mobic 7,5 mg - Tabletten dürfen Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel steht auch in anderen Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung, die möglicherweise besser geeignet sind.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in den folgenden Situationen kontraindiziert:

– drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“)
– Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren
– Überempfindlichkeit gegen Meloxicam oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus, z. B. NSAIDs, Acetylsalicylsäure. Meloxicam darf Patienten, die nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs mit Asthmasymptomen, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria reagieren, nicht verabreicht werden.
– gastrointestinale Blutungen oder Perforation in Zusammenhang mit einer früheren NSAID-Behandlung in der Anamnese
– aktive oder in der Anamnese wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr

getrennte Episoden von nachgewiesenen Ulzera oder Blutungen)
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere Niereninsuffizienz ohne Dialyse
- gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 sowie weiter unten „Gastrointestinale Ereignisse“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte“).

Die empfohlene maximale Tagesdosis soll bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen nicht erhöht werden. Zusätzliche NSAIDs sollen nicht verabreicht werden, da sich dadurch die Toxizität erhöhen kann, während ein therapeutischer Vorteil nicht nachgewiesen wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und NSAIDs einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiver Inhibitoren ist zu vermeiden.

Meloxicam ist nicht geeignet zur Behandlung von Patienten, die Linderung von akuten Schmerzzuständen suchen.

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

Vor der Behandlung mit Meloxicam muss geklärt werden, ob mögliche Fälle von Ösophagitis, Gastritis und/oder peptischen Ulzera in der Anamnese des Patienten vollständig ausgeheilt wurden. Bei Patienten, die diese Krankheitsbilder aufwiesen, ist das mögliche Auftreten von Rezidiven bei der Behandlung mit Meloxicam systematisch zu kontrollieren.

Gastrointestinale Ereignisse

Bei allen NSAIDs ist über gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation – die tödlich verlaufen können – berichtet worden. Diese können zu jeder Zeit während der Behandlung – mit oder ohne warnende Symptome oder schwere gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese – auftreten.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation steigt mit zunehmender NSAIDs-Dosis sowie bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese – insbesondere wenn diese von Komplikationen wie Blutungen oder Perforation begleitet waren (siehe Abschnitt 4.3) – und bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig geringe Dosen Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel erhalten, die möglicherweise das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Ereignissen erhöhen (siehe weiter unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese – vor allem ältere Patienten – sollten darauf hingewiesen werden, dass jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutungen) dem Arzt zu berichten ist, vor allem wenn es zu Beginn der Behandlung auftritt.

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die das Risiko für das Auftreten von Ulzera oder Blutungen erhöhen können, z. B. Heparin in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten, Antikoagulanzien wie Warfarin, andere NSAIDs oder Acetylsalicylsäure in Dosierungen ≥ 500 mg/Einzeldosis oder ≥ 3 g/Tag, wird die gleichzeitige Anwendung mit Meloxicam nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn während der Therapie mit Meloxicam eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, ist das Arzneimittel abzusetzen.

NSAIDs sollten Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit besonderer Vorsicht verabreicht werden, da es zu einer Verschlechterung dieser Erkrankungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

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 NSAIDs-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 einigen NSAIDs einschließlich Meloxicam, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Meloxicam auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Meloxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Hautreaktionen

Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) wurde beim Einsatz von Meloxicam berichtet. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z. B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) vorhanden sind, ist die Behandlung mit Meloxicam abzubrechen. Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht. Wenn der Patient während der Einnahme von Meloxicam SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Meloxicam zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Parameter der Leber- und Nierenfunktion

Wie bei den meisten NSAIDs 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.

Funktionelles Nierenversagen

NSAIDs hemmen die gefäßerweiternde Wirkung der in den Nieren gebildeten Prostaglandine. In weiterer Folge kann durch die Verringerung der glomerulären Filtration ein funktionelles Nierenversagen ausgelöst werden. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren wird zu Beginn der Behandlung sowie nach Erhöhung der Dosis eine sorgfältige Überwachung von Diurese und Nierenfunktion empfohlen:

- höheres Alter
- gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Sartanen, Diuretika (siehe Abschnitt 4.5),
- Hypovolämie jeden Ursprungs,
- kongestive Herzinsuffizienz,
- Nierenversagen,
- nephrotisches Syndrom,
- Lupusnephropathie,
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumalbumin <25 g/l oder Child-Pugh-Klassifikation ≥10).

In seltenen Fällen können NSAIDs 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

NSAIDs können eine Natrium-, Kalium- und Wasserretention auslösen und die natriuretische Wirkung von Diuretika vermindern. Außerdem kann eine Verringerung der Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4.5). In der Folge können bei empfindlichen Patienten Ödeme, Hypertonie oder Herzinsuffizienz ausgelöst oder verschlechtert werden. Eine klinische Überwachung ist daher für Patienten mit entsprechendem Risiko erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie kann durch Diabetes oder eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kalium-Plasmaspiegel erhöhen, begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5). Regelmäßige Kontrollen des Kalium-Plasmaspiegels sind in diesen Fällen durchzuführen.

Kombination mit Pemetrexed

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung, die Pemetrexed erhalten, sollte die Anwendung von Meloxicam mindestens 5 Tage vor, am Tag und mindestens 2 Tage nach der Anwendung von Pemetrexed unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen beeinträchtigen häufig ältere Patienten oder Patienten mit geschwächtem Gesundheitszustand stärker. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen. Wie bei allen NSAIDs ist bei älteren Patienten besondere Vorsicht angebracht, da deren Nieren-, Leber- und Herzfunktion häufig beeinträchtigt ist. Bei älteren Patienten ist die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund von NSAIDs – insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforation, mit möglicherweise tödlichem Verlauf – erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Meloxicam kann, wie jedes andere NSAID, Symptome einer zugrunde liegenden Infektionskrankheit verschleiern.

Der Gebrauch von Meloxicam kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird daher bei Frauen mit Empfängniswunsch nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnisschwierigkeiten haben oder die sich wegen Unfruchtbarkeit untersuchen lassen wollen, sollte das Absetzen von Meloxicam in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Mobic 7,5 mg-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Risiken in Bezug auf Hyperkaliämie

Bestimmte Arzneimittel oder therapeutische Gruppen können Hyperkaliämie begünstigen: Kaliumsalze, Kalium sparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten, nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs), (niedermolekulare oder unfraktionierte) Heparine, Cyclosporin, Tacrolimus und Trimethoprim.

Das Auftreten einer Hyperkaliämie kann davon abhängen, ob begleitende Faktoren vorliegen.

Ein erhöhtes Risiko besteht, wenn Meloxicam gleichzeitig mit den oben angeführten Arzneimitteln angewendet wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere NSAIDs einschließlich Acetylsalicylsäure

Die gemeinsame Anwendung von Meloxicam mit anderen NSAIDs einschließlich Acetylsalicylsäure in Dosierungen ≥ 500 mg/Einzeldosis oder ≥ 3 g/Tag wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide (z. B. Glukokortikoide)

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

Antikoagulanzien oder Heparin

Es besteht ein beträchtlich erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut. NSAIDs können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Die gemeinsame Anwendung von NSAIDs und Antikoagulanzien oder Heparin (bei Anwendung in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In den verbleibenden Fällen (z. B. präventive Dosen) einer gemeinsamen Anwendung mit Heparin ist wegen eines erhöhten Blutungsrisikos Vorsicht erforderlich. Eine strikte Überwachung des INR-Wertes ist unabdingbar, wenn diese Arzneimittelkombination nicht vermieden werden kann.

Thrombolytika und Thrombozytenaggregationshemmer

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verringern. Bei einigen Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten sowie Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Verschlechterung schließt die Möglichkeit eines – üblicherweise reversiblen – akuten Nierenversagens ein. Die gleichzeitige Gabe sollte daher, insbesondere bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Für eine ausreichende Hydrierung der Patienten und eine periodische Überwachung der Nierenfunktion ab Beginn der gleichzeitigen Gabe ist zu sorgen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z. B. β-Blocker)

Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung von β-Blockern (infolge der Hemmung von Prostaglandinen mit vasodilatatorischem Effekt) ist möglich.

Calcineurin-Hemmer (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus)

Die Nephrotoxizität von Calcineurin-Hemmern kann durch NSAIDs über Prostaglandin-mediierte Wirkungen in den Nieren verstärkt werden. Während einer kombinierten Behandlung muss die Nierenfunktion überwacht werden. Die sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird insbesondere bei älteren Patienten empfohlen.

Deferasirox

Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam mit Deferasirox erfordert Vorsicht wegen eines möglicherweise erhöhten Risikos für gastrointestinale Nebenwirkungen.

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

Lithium

NSAIDs erhöhen infolge verringerter renaler Lithiumausscheidung die Lithiumkonzentration im Blut, die toxische Werte erreichen kann. Die gemeinsame Verabreichung von Lithium und NSAIDs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wird diese Kombination als notwendig erachtet, muss die Lithiumkonzentration im Plasma zu Beginn, bei Änderungen und beim Absetzen der Behandlung mit Meloxicam kontrolliert werden.

Methotrexat

NSAIDs können die tubuläre Ausscheidung von Methotrexat reduzieren und so die Plasmaspiegel von Methotrexat erhöhen. Aus diesem Grund wird für Patienten, die Methotrexat in hoher Dosierung

(≥15 mg/Woche) erhalten, die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen NSAIDs-Zubereitungen und Methotrexat muss auch bei Patienten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, bedacht werden; dies gilt insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Wenn sich diese Kombination als notwendig erweist, sollten das Blutbild und die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn NSAIDs und Methotrexat innerhalb von drei Tagen verabreicht werden, da in diesem Fall die Plasmaspiegel von Methotrexat ansteigen und eine erhöhte Toxizität bewirken können.
Obwohl die Pharmakokinetik von Methotrexat (15 mg/Woche) durch gleichzeitige Behandlung mit Meloxicam nicht relevant beeinflusst wurde, sollte bedacht werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Behandlung mit NSAIDs verstärkt werden kann (siehe weiter oben und Abschnitt 4.8).

Pemetrexed

Bei gleichzeitiger Anwendung von Meloxicam mit Pemetrexed bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 45 – 79 ml/min) sollte die Anwendung von Meloxicam 5 Tage vor, am Tag und 2 Tage nach der Anwendung von Pemetrexed unterbrochen werden. Wenn eine Kombination von Meloxicam und Pemetrexed erforderlich ist, sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, speziell auf Myelosuppression und gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) wird die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam mit Pemetrexed nicht empfohlen.
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können Dosierungen von 15 mg Meloxicam die Ausscheidung von Pemetrexed verringern und somit das Auftreten von Nebenwirkungen durch Pemetrexed erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von 15 mg Meloxicam und Pemetrexed erfordert daher Vorsicht bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min).

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

Cholestyramin

Cholestyramin beschleunigt die Ausscheidung von Meloxicam durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, so dass die Clearance für Meloxicam um 50% ansteigt und die Halbwertszeit auf 13 ± 3 Stunden absinkt. Diese Wechselwirkung ist klinisch signifikant.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antazida, Cimetidin und Digoxin zeigten sich keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Der Gebrauch von Meloxicam kann – wie bei allen Arzneimitteln, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen – die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird daher bei Frauen mit Empfängniswunsch nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnisschwierigkeiten haben oder die sich wegen Unfruchtbarkeit untersuchen lassen wollen, sollte das Absetzen von Meloxicam in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandin-Synthese kann einen unerwünschten Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die embryofötale Entwicklung ausüben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt, kardialer Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandin-Synthese-Inhibitors in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1% auf bis zu 1,5% erhöht. Man nimmt an, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Behandlung steigt. Bei Tieren zeigte sich bei Verabreichung von Prostaglandin-Synthese-Inhibitoren eine Erhöhung des Fruchtverlustes vor und nach Implantation und der embryofötalen Letalität. Weiters wurden ein erhöhtes Auftreten verschiedener Missbildungen – einschließlich kardiovaskulärer – bei Tieren, denen während der organogenetischen Periode ein Prostaglandin-Synthese-Inhibitor verabreicht wurde, berichtet. Wenn nicht unbedingt notwendig, sollte Meloxicam während des ersten und zweiten Trimenons nicht angewendet werden. Bei Anwendung von Meloxicam von Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder während des ersten und zweiten Trimenons sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.
Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandin-Synthese-Hemmer folgende Auswirkungen haben:
Auf den Fötus:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Schluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie);
- renale Dysfunktion, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann.

Auf Mutter und Neugeborenes am Ende der Schwangerschaft:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine aggregationshemmende Wirkung, die schon bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen und in weiterer Folge verzögerte oder verlängerte Wehen.

Im letzten Trimenon ist Meloxicam daher kontraindiziert.

Stillzeit
Für Meloxicam liegen keine spezifischen Erfahrungen vor. Es ist jedoch bekannt, dass NSAIDs in die Muttermilch übergehen. Eine Anwendung bei stillenden Frauen wird daher nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Spezifische Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Dem pharmakodynamischen Profil und Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zufolge ist es jedoch wahrscheinlich, dass Meloxicam keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf diese Fähigkeiten hat.
Wenn jedoch Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, Schwindel, Schläfrigkeit, Drehschwindel oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, sollten Tätigkeiten wie das Lenken eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen unterlassen werden.

4.8 Nebenwirkungen
a. Allgemein
Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAIDs, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).
Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAID-Behandlung berichtet.
Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Natur. Peptische Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutungen – einige davon mit tödlichem Verlauf – können, insbesondere bei älteren Patienten, auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Verstopfung, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Melaena, Haematemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach Anwendung berichtet. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.
Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Die angegebenen Häufigkeiten der unten angeführten Nebenwirkungen basieren auf dem Auftreten der entsprechenden Nebenwirkungen in 27 klinischen Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 14 Tagen. Die Informationen stützen sich auf klinische Studien an insgesamt 15.197 Patienten, welche mit oralen Tagesdosen von 7,5 mg oder 15 mg Meloxicam-Tabletten oder -Kapseln über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr behandelt wurden.
Nebenwirkungen, die nach Markteinführung durch Spontanberichte bekannt wurden, sind berücksichtigt.
Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Häufigkeit der Beobachtungen gemäß folgender Übereinkunft gelistet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
b. Tabelle der Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Anämie
Selten: Störungen des Blutbildes (einschließlich Differenzialblutbild), Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Abschnitt c).
Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: andere allergische Reaktionen als anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen
Nicht bekannt: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Veränderungen der Stimmungslage, Albträume
Nicht bekannt: Verwirrung, Orientierungslosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit
Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo
Selten: Tinnitus
Herzerkrankungen
Selten: Herzklopfen
Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit einer NSAID-Behandlung berichtet.
Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Anstieg des Blutdruckes (siehe Abschnitt 4.4), Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Asthma bei einigen Patienten mit allergischen Reaktionen gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Flatulenz, Diarrhoe
Gelegentlich: okkulte oder makroskopische gastrointestinale Blutungen, Gastritis, Stomatitis, Eruktation
Selten: Kolitis, gastroduodenale Ulzera, Ösophagitis
Sehr selten: gastrointestinale Perforation
Die peptischen Ulzera, Perforationen oder gastrointestinalen Blutungen können manchmal, vor allem bei älteren Personen, schwerwiegend und möglicherweise tödlich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Störungen von Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubin-Werte)
Sehr selten: Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Angioödeme, Pruritus, Rash
Selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria
Sehr selten: bullöse Dermatitis, Erythema multiforme
Nicht bekannt: Photosensibilisierung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5), Störungen von Nierenfunktionstests (Erhöhung der Kreatinin- und/oder Harnstoff-Werte im Serum)
Sehr selten: akutes funktionelles Nierenversagen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ödeme einschließlich Ödemen der unteren Gliedmaßen
c. Beschreibung einzelner schwerwiegender und/oder häufig vorkommender Nebenwirkungen
Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden bei Patienten, die mit Meloxicam und gleichzeitig mit anderen, potenziell myelotoxischen Arzneimitteln behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.5).
d. Nebenwirkungen, die bisher noch nicht in Zusammenhang mit dem Arzneimittel beobachtet wurden, die jedoch allgemein anderen Arzneimitteln dieser Klasse zugeschrieben werden
Organische Nierenschäden können möglicherweise zu einem akuten Nierenversagen führen: in sehr seltenen Fällen wurde über interstitielle Nephritis, akute tubuläre Nekrose, nephrotisches Syndrom und Papillennekrose berichtet (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Symptome nach akuter Überdosierung mit NSAIDs beschränken sich üblicherweise auf Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen, die in der Regel bei unterstützender Behandlung reversibel sind. Gastrointestinale Blutungen können auftreten. Schwere Vergiftungen können zu Hypertonie, akutem Nierenversagen, Leberfunktionsstörung, Atemdepression, Koma, Konvulsionen, Herz-Kreislauf-Kollaps und Herzstillstand führen. Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Gabe therapeutischer Dosen von NSAIDs berichtet und können auch nach einer Überdosierung auftreten.
Patienten sollten bei Überdosierung mit NSAIDs symptomatisch und unterstützend therapiert werden. In einer klinischen Studie wurde eine raschere Ausscheidung von Meloxicam bei oraler Verabreichung von 4 g Cholestyramin 3 x täglich gezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame
ATC-Code: M01AC06
Meloxicam ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisch wirksames Arzneimittel (NSAID) der Oxicamgruppe mit antiinflammatorischen, schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften. Die antiinflammatorische Wirkung von Meloxicam wurde in verschiedenen Entzündungsmodellen nachgewiesen. Wie bei allen NSAIDs ist der Wirkungsmechanismus noch nicht genau bekannt. Ein Wirkungsmechanismus ist jedoch allen NSAIDs, einschließlich Meloxicam, gemeinsam: die Hemmung der Biosynthese der Prostaglandine als

bekannte Entzündungsmediatoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Meloxicam wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert, wie die hohe absolute Bioverfügbarkeit von etwa 90% nach oraler Gabe (Kapseln) zeigt. Für Tabletten, Suspension zum Einnehmen und Kapseln wurde Bioäquivalenz gezeigt.

Nach Verabreichung einer einmaligen Dosis wird die mediane maximale Plasmakonzentration von Meloxicam innerhalb von 2 Stunden mit der Suspension zum Einnehmen und innerhalb von 5 bis 6 Stunden mit den festen oralen Formulierungen (Kapseln und Tabletten) erreicht. Bei Mehrfachgabe werden Steady-State-Bedingungen nach 3 – 5 Tagen erreicht. Eine einmal tägliche Verabreichung führt zu mittleren Plasmakonzentrationen mit einer relativ geringen Peak-Trough-Fluktuation in der Größenordnung von durchschnittlich 0,4 bis 1,0 Mikrogramm/ml bei Dosen von 7,5 mg und 0,8 bis 2,0 Mikrogramm/ml bei Dosen von 15 mg (entsprechend C_{min} und C_{max} im Steady State). Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Meloxicam werden mit Tabletten, Suspension zum Einnehmen und Kapseln unter Steady-State-Bedingungen innerhalb von 5 bis 6 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption von oral verabreichtem Meloxicam wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder anorganische Antazida nicht beeinflusst.

Verteilung

Meloxicam wird sehr stark an Plasmaproteine, vor allem an Albumin (99%), gebunden. Meloxicam geht leicht in die Synovialflüssigkeit über und erreicht dort eine Konzentration, die näherungsweise der Hälfte des im Plasma gefundenen Wertes entspricht. Das Verteilungsvolumen ist gering, d. h. etwa 11 Liter nach i. m. oder i. v. Anwendung, und zeigt eine interindividuelle Schwankung in der Größenordnung von 7 – 20%. Das Verteilungsvolumen nach mehrfacher oraler Anwendung von Meloxicam (in Dosen von 7,5 – 15 mg) beträgt etwa 16 Liter mit Variationskoeffizienten zwischen 11 und 32%.

Biotransformation

Meloxicam wird umfassend hepatisch metabolisiert. Vier verschiedene Metaboliten wurden im Harn gefunden, die alle pharmakodynamisch inaktiv sind. Der Hauptmetabolit, 5'-Carboxymeloxicam (60% der Dosis), entsteht durch Oxidation des Zwischenmetaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam, der ebenfalls in geringerem Maß ausgeschieden wird (9% der Dosis). In-vitro-Studien legen nahe, dass CYP 2C9 eine wichtige Rolle in diesem Schritt spielt, bei einem geringeren Beitrag durch CYP 3A4. Die Peroxidase-Aktivität des Patienten ist wahrscheinlich für die anderen zwei Metaboliten (16% bzw. 4% der verabreichten Dosis) verantwortlich.

Elimination

Meloxicam wird vorwiegend in Form der Metaboliten ausgeschieden und erscheint zu gleichen Teilen im Urin und in den Fäzes. Weniger als 5% der Tagesdosis werden unverändert über die Fäzes ausgeschieden, während mit dem Urin nur Spuren der Muttersubstanz ausgeschieden werden. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 13 und 25 Stunden nach oraler, i. m. und i. v. Anwendung. Die Plasma-Clearance beträgt etwa 7 – 12 ml/min nach oraler, i. v. und rektaler Anwendung von Einzeldosen.

Linearität/Nichtlinearität

Meloxicam zeigt im therapeutischen Dosisbereich von 7,5 mg bis 15 mg nach oraler oder intramuskulärer Gabe eine lineare Pharmakokinetik.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Weder eine eingeschränkte Leberfunktion noch eine leichte bis mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion haben einen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Personen mit mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion hatten eine signifikant erhöhte Gesamtclearance. Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen wird eine reduzierte Proteinbindung beobachtet. Bei terminalem Nierenversagen kann das Verteilungsvolumen und damit die nicht proteingebundenen Meloxicam-Konzentrationen erhöht sein, und eine Tagesdosis von 7,5 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Ältere männliche Personen zeigten vergleichbare mittlere pharmakokinetische Parameter wie junge männliche Personen. Ältere weibliche Personen wiesen höhere AUC-Werte und verlängerte Eliminationshalbwertszeiten im Vergleich zu jungen Personen beiderlei Geschlechts auf. Bei älteren Patienten ist die Plasma-Clearance gegenüber jüngeren leicht verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Meloxicam war in präklinischen Studien mit dem anderer NSAIDs vergleichbar: bei zwei Tierspezies wurden in hohen Dosen bei chronischer Gabe gastrointestinale Ulzera und Erosionen bzw. Nierenpapillennekrosen beobachtet.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten traten bei oraler Gabe in maternotoxischen Dosierungen von 1 mg/kg und höher eine Abnahme der Ovulationsrate, eine Hemmung der Implantation und embryotoxische Effekte (erhöhte Resorptionsrate) auf. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogene Wirkung bei oraler Gabe von Dosierungen bis zu 4 mg/kg bei Ratten und 80 mg/kg bei Kaninchen.

Die betreffenden Dosierungen übersteigen den therapeutisch angewendeten Dosierungsbereich (7,5 bis 15 mg) um das 5 bis 10fache bezogen auf eine mg/kg-Dosierung (bei einer Person von 75 kg). Die allen

Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese gemeinsame fötotoxische Wirkung am Ende der Gestationszeit wurde beobachtet. Eine mutagene Wirkung konnte weder in vitro noch in vivo nachgewiesen werden. Bei Dosierungen, die wesentlich höher lagen als bei therapeutischer Anwendung, wurde weder bei der Ratte noch der Maus ein karzinogenes Risiko festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat-Dihydrat
Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Povidon K25
hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister.
Packungen zu 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 und 1.000 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

8. Zulassungsnummer

1–21355

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. März 1996 / 8. Mai 2010

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

PVC/PVDC/ Aluminium-Blister, 30 und 50 Tabletten.