

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Mobec® 7,5 mg Tabletten
Mobec® 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mobec 7,5 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.
Sonstiger Bestandteil: Lactose (22,3 mg).

Mobec 15 mg Tabletten:
Jede Tablette enthält 15 mg Meloxicam.
Sonstiger Bestandteil: Lactose (19,0 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Mobec 7,5 mg Tabletten:
Tablette
Hellgelbe, runde Tablette mit Bruchkerbe mit dem Logo der Firma auf der einen Seite und einer Prägung mit 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.

Mobec 15 mg Tabletten:
Tablette
Hellgelbe, runde Tablette mit Bruchkerbe mit dem Logo der Firma auf der einen Seite und einer Prägung mit 77C/77C auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeitbehandlung von aktivierten Arthrosen
- Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritis) oder Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tagesdosis sollte als Einmalgabe während einer Mahlzeit mit einem Glas Wasser oder mit einer anderen Flüssigkeit 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 Therapieunverträglichkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose.

- Aktivierte Arthrosen: Die Dosis beträgt 7,5 mg (eine Tablette zu 7,5 mg bzw. eine halbe Tablette zu 15 mg) pro Tag. Sollte keine ausreichende Besserung eintreten, kann die Dosis auf 15 mg pro Tag erhöht werden (zwei Tabletten zu 7,5 mg bzw. eine Tablette zu 15 mg).
- Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans: Die Dosis beträgt 15 mg (zwei Tabletten zu 7,5 mg bzw. eine Tablette zu 15 mg) pro Tag.

(siehe auch Abschnitt unten „Besondere Patientenkollektive“)
Abhängig vom Therapieerfolg kann die Dosis auf 7,5 mg (eine Tablette zu 7,5 mg bzw. eine halbe Tablette zu 15 mg) pro Tag reduziert werden.

DIE TAGESDOSIS VON 15 MG MELOXICAM DARF NICHT ÜBERSCHRITTEN WERDEN.

Besondere Patientenkollektive:

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

Bei älteren Patienten beträgt die empfohlene Dosierung zur Langzeittherapie bei rheumatoider Arthritis oder Spondylitis ankylosans 7,5 mg pro Tag. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen sollten die Behandlung ebenfalls mit 7,5 mg Meloxicam/Tag beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2):

Bei Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Tagesdosis von 7,5 mg Meloxicam nicht überschritten werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 25 ml/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit nicht-dialysiertem schweren Nierenversagen siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):

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

Kinder und Jugendliche:

Mobec Tabletten sind kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel gibt es noch in anderen Stärken, die für eine Behandlung besser geeignet sein können.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Im dritten Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren
- Überempfindlichkeit gegen Meloxicam oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, z. B. andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inkl. Acetylsalicylsäure. Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Zeichen von Asthma, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria entwickelten, darf Meloxicam nicht verabreicht werden.
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)

- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwerem nicht-dialysierten Nierenversagen
- Gastrointestinale Blutung, cerebrovaskuläre Blutung in der Vergangenheit oder eine andere erhöhte Blutungsneigung
- 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 Risiken weiter unten).

Bei nicht ausreichender therapeutischer Wirkung darf die empfohlene maximale Tagesdosis (15 mg) nicht überschritten werden. Auch die gleichzeitige Gabe eines weiteren NSAR sollte unterbleiben, weil dadurch die Toxizität erhöht werden könnte, ohne dass ein therapeutischer Nutzen dafür bewiesen wäre. Die Anwendung von Meloxicam in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Meloxicam ist nicht geeignet für Patienten, die Linderung bei akuten Schmerzen benötigen.

Wenn nach einigen Tagen keine Besserung eingetreten ist, sollte der klinische Nutzen der Behandlung neu bewertet werden.

Vor der Behandlung mit Meloxicam muss geklärt werden, ob Fälle von Ösophagitis, Gastritis, peptischen Ulzera (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren) in der Anamnese des Patienten vollständig ausgeheilt wurden. Bei Patienten mit dieser Vorgeschichte sollte unter Meloxicam-Behandlung routinemäßig auf das mögliche Auftreten eines Rezidivs geachtet werden.

Gastrointestinale Wirkungen

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 beginnen.

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

Mobec® 7,5 mg/15 mg Tabletten

Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Wenn die Patienten Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. Heparin verabreicht in kurativen Dosierungen oder bei älteren Patienten, Antikoagulanzen wie Warfarin, andere nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel oder Acetylsalicylsäure verabreicht in Dosierungen ≥ 500 mg bei einmaliger Einnahme oder ≥ 3 g als Tages-Gesamtdosis, wird die gleichzeitige Gabe von Meloxicam nicht empfohlen (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 ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

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 Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinisches Monitoring des Blutdrucks ist bei Risikopatienten vor und insbesondere bei Therapiebeginn mit Meloxicam empfohlen.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR einschließlich Meloxicam (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel 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 arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Meloxicam nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

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 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.

Parameter für Leber- und Nierenfunktion

Wie bei den meisten NSAR wurde gelegentlich ein Anstieg der Serum-Transaminasen festgestellt. Anstieg des Serum-Bilirubins oder Anstieg anderer Leberenzyme sowie Kreatinin- oder Harnstoffanstieg und andere auffällige Laborwerte wurden beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte Störungen vorübergehender Natur. Ist eine dieser Störungen signifikant oder anhaltend, sollte Meloxicam abgesetzt werden. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sind in diesen Fällen durchzuführen.

Nierenfunktionsstörungen

NSAR können den vasodilatierenden Effekt von renalem Prostaglandin hemmen. Dies kann zu einer Verringerung der glomerulären Filtration und somit zu einer Niereninsuffizienz führen. Dies ist dosisabhängig. Daher sollten bei Patienten, die folgende Risikofaktoren aufweisen, zu Beginn der Therapie oder nach einer Dosissteigerung eine sorgfältige Beobachtung der Diurese und der Nierenfunktion erfolgen:

- Höheres Lebensalter
- Begleitmedikationen wie ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten (wie 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 eine interstielle Nephritis, Glomerulonephritis, Nierenpapillennekrose oder ein nephrotisches Syndrom auslösen.

Die Meloxicam-Dosis bei Patienten mit terminalem Nierenversagen unter Hämodialyse sollte nicht höher als 7,5 mg sein. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (z.B. bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance größer als 25 ml/min) nicht erforderlich.

Natrium-, Kalium- und Wasserretention

NSAR können eine Natrium-, Kalium- oder Wasserretention auslösen und mit den natriuretischen Effekten von Diuretika interferieren. Desweiteren kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva verringert werden (siehe Abschnitt 4.5). Folglich können Ödeme, Herzversagen oder Bluthochdruck bei vorbelasteten Patienten

ausgelöst oder verschlimmert werden. Klinisches Monitoring ist daher bei Risikopatienten notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie kann durch einen Diabetes mellitus oder durch den Kaliumspiegel erhöhende Begleittherapien ausgelöst werden (siehe Abschnitt 4.5). In diesen Fällen sollte der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Kombinierte Gabe mit Pemetrexed

Bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz, die Pemetrexed erhalten, sollte die Gabe von Meloxicam mindestens 5 Tage bevor, am Tag der Anwendung von Pemetrexed und mindestens 2 Tage danach ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen beeinträchtigen häufig ältere oder gebrechliche Patienten oder Patienten mit geschwächtem Gesundheitszustand stärker. Diese Patienten müssen daher sorgfältig beobachtet werden. 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 Abschnitt 4.2).

Wie andere NSAR kann Meloxicam Symptome (z.B. Fieber) einer bestehenden Infektionskrankheit maskieren.

Die Anwendung von Meloxicam kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen.

Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Meloxicam in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Mobec 7,5 mg Tabletten und Mobec 15 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mobec nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Risiken in Bezug auf Hyperkaliämie:

Bestimmte Arzneimittel bzw. Gruppen von Arzneimitteln können eine Hyperkaliämie begünstigen: Kaliumsalze, Kalium-sparende Diuretika, ACE- (Angiotensin-Converting Enzyme-) Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika, (niedermolekulare oder unfractionierte) Heparine, Cyclosporin, Tacrolimus und Trimethoprim. Die Manifestation einer Hyperkaliämie kann vom Vorliegen begleitender Faktoren abhängen. Dieses Risiko ist erhöht,



wenn oben genannte Arzneimittel zusammen mit Meloxicam eingenommen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

- Andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure:
Die gleichzeitige Gabe mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich Acetylsalicylsäure verabreicht in Dosierungen ≥ 500 mg als Einzeldosis oder ≥ 3 g als Tagesdosis ist nicht zu empfehlen.
- Corticosteroide (z. B. Glucocorticoide):
Die gleichzeitige Einnahme von Corticosteroiden erfordert aufgrund eines erhöhten Risikos von Blutungen oder gastrointestinalen Ulzerationen besondere Vorsicht.
- Antikoagulanzen oder Heparin:
Bei gleichzeitiger Gabe besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko infolge Hemmung der Blutplättchenfunktion und Schädigung der Magen-, Darmschleimhaut. NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4.). Die Kombinationstherapie von NSAR und Antikoagulanzen oder Heparin verabreicht bei älteren Patienten oder in kurativen Dosierungen ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4.). Bei den verbleibenden Fällen (z. B. prophylaktische Dosierungen) einer Heparin-Behandlung ist aufgrund von erhöhtem Blutungsrisiko Vorsicht geboten. Eine sorgfältige Überwachung der INR ist unbedingt erforderlich, wenn eine kombinierte Behandlung unvermeidbar ist.
- Thrombolytika und Thrombozytenaggregationshemmer:
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern (wie Acetylsalicylsäure) mit Meloxicam besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko infolge Hemmung der Blutplättchenfunktion sowie ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung der Magen-, Darmschleimhaut (siehe Abschnitt 4.4.).
- Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen
- Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten:
NSAR können die Wirksamkeit von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Eine gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Arzneistoffen, die (wie Meloxicam) die Cyclooxygenase hemmen, kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion diese weiter verschlechtern. Zu nennen sind hier z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Dies kann bis zu einem akuten Nierenversagen führen, welches i. d. R. reversibel ist. Deshalb sollte eine solche kombinierte Therapie (insbesondere bei älteren Patienten) nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Patienten sollten adäquat hydratisiert und deren Nierenfunktion zum Therapiebeginn und danach regel-

mäßig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4.).

- Andere Antihypertensiva (z. B. β -Blocker):
Auf Grund der Synthesehemmung vasodilatierender Prostaglandine kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Betablockern kommen.
- Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus):
Die Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren kann durch NSAR erhöht werden über Effekte, die durch renale Prostaglandine vermittelt werden. Während der gleichzeitigen Therapie muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden. Dies gilt besonders bei älteren Patienten.
- Deferasirox:
Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und Deferasirox kann das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen erhöhen. Daher sollten diese Arzneimittel nur mit Vorsicht kombiniert werden.

Pharmakokinetische Interaktionen (Auswirkungen von Meloxicam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneistoffe):

- Lithium:
NSAR können die Lithiumserumkonzentration bis hin zu toxischen Werten erhöhen (Verringerung der renalen Lithium-Ausscheidung). Die gleichzeitige Therapie von NSAR und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Falls dennoch eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte der Lithiumserumspiegel zu Beginn, während und nach Beendigung einer gleichzeitigen Behandlung mit Meloxicam und Lithium sorgfältig überwacht werden.
- Methotrexat:
NSAR können die tubuläre Sekretion von Methotrexat herabsetzen und dadurch die Serumkonzentration von Methotrexat erhöhen. Daher wird für Patienten, die mit hohen Dosen Methotrexat (mehr als 15 mg/Woche) behandelt werden, eine gleichzeitige Therapie mit NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Auch bei Patienten, die niedrig dosiert Methotrexat erhalten, sollte eine Beeinflussung der Serum-Methotrexat-Konzentration durch NSAR in Betracht gezogen werden, dies gilt insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Falls eine gleichzeitige Therapie erforderlich ist, sollte sowohl die Nierenfunktion als auch das Blutbild überwacht werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme von NSAR und Methotrexat weniger als drei Tage beträgt. In solchen Fällen kann der Serumspiegel von Methotrexat ansteigen und dadurch zu einer erhöhten Toxizität führen. Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften von Methotrexat (15 mg/Woche) nicht wesentlich von einer gleichzeitigen Gabe mit Meloxicam beeinflusst werden, sollte berücksichtigt werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat bei einer gemeinsamen Anwendung mit NSAR verstärkt werden kann (siehe oben). (siehe Abschnitt 4.8)

- Pemetrexed:
Wenn Meloxicam und Pemetrexed bei Patienten mit milder bis moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 45 bis 79 ml/min) gleichzeitig angewendet werden sollen, sollte die Gabe von Meloxicam 5 Tage bevor, am Tag der Anwendung von Pemetrexed und 2 Tage danach ausgesetzt werden. Sollte eine Kombination von Meloxicam und Pemetrexed notwendig sein, wird empfohlen, die Patienten engmaschig zu kontrollieren, insbesondere in Bezug auf eine Myelosuppression und gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) wird eine gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und Pemetrexed nicht empfohlen. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können Dosierungen von 15 mg Meloxicam die Elimination von Pemetrexed verringern und demzufolge das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch Pemetrexed erhöhen. Deshalb sollte man bei der gleichzeitigen Anwendung von 15 mg Meloxicam und Pemetrexed bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) Vorsicht walten lassen.

Pharmakokinetische Interaktionen (Auswirkungen von anderen Arzneistoffen auf die Pharmakokinetik von Meloxicam):

- Colestyramin:
Colestyramin beschleunigt die Elimination von Meloxicam durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes. Dadurch erhöht sich die Meloxicam-Clearance um 50 % und die Halbwertszeit verringert sich auf 13 ± 3 Stunden. Diese Wechselwirkung ist von klinischer Bedeutung.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antazida, Cimetidin und Digoxin wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Anwendung von Meloxicam kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Meloxicam in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskulärer Missbildungen stieg von unter 1 % auf etwa 1,5 % an. 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 embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardio-vaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Meloxicam nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Meloxicam von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Meloxicam während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

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

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

Es wurden keine spezifischen Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist es auf der Grundlage des pharmakodynamischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen wahrscheinlich, dass Meloxicam keinen oder nur einen unerheblichen Einfluss auf diese Fähigkeiten hat. Sollten jedoch Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, ist es angeraten, das Autofahren und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeines

- 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 (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.
- Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse 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, abdominale 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.
- Schwere Hautreaktionen als unerwünschte Wirkung: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Die angegebenen Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf entsprechenden Daten zu unerwünschten Ereignissen in 27 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen. Die Informationen stützen sich auf Untersuchungen an 15.197 Patienten, die mit Dosierungen von 7,5 mg oder 15 mg Meloxicam täglich als Tablette oder Kapsel über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr behandelt wurden.
- Die Aufzählung schließt weiterhin alle Nebenwirkungen ein, die nach Markteinführung bei einer Therapie mit Mobec bekannt geworden sind.
- Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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) Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie
 Selten: Blutbildveränderungen (einschließlich Differentialblutbild), Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Abschnitt c).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen außer anaphylaktischen/anaphylaktoide Reaktionen
 Nicht bekannt: Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Alpträume
 Nicht bekannt: Verwirrtheit, Desorientierung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz
 Gelegentlich: Benommenheit, Somnolenz

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörung, einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel
 Selten: Tinnitus

Herzkrankungen

Selten: Herzklopfen

Herzversagen wurde unter NSAR-Therapie berichtet.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckanstieg (siehe Abschnitt 4.4), Hitzegefühl (Flush)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Asthma bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Acetylsalicylsäure oder andere NSAR

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Durchfälle
 Gelegentlich: Okkulte oder offene gastrointestinale Blutungen, Stomatitis, Gastritis, Aufstoßen
 Selten: Colitis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Ösophagitis
 Sehr selten: gastrointestinale Perforation

Besonders bei älteren Patienten können gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen einen schweren, möglicherweise tödlichen Verlauf nehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörung (z. B. erhöhte Transaminasen oder Bilirubin)
 Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Angioödem, Pruritus, Hautausschlag



- Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria
- Sehr selten: Dermatitis bullosa, Erythema multiforme
- Nicht bekannt: Photosensibilisierungsreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), abnorme Nierenwerte (Erhöhung des Serumkreatinins und/oder des Serumharnstoffes)
- Sehr selten: Akutes Nierenversagen insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Gelegentlich: Ödeme, einschließlich Unterschenkelödeme

c) Einzelne schwerwiegende bzw. häufige Nebenwirkungen

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

d) Nebenwirkungen, die zwar nicht unter Therapie mit Mobec beobachtet wurden, von denen jedoch allgemein akzeptiert ist, dass sie unter anderen Arzneistoffen dieser Substanzklasse auftreten können.

Nierenzellschädigungen, die zu einem akuten Nierenversagen führen können: Sehr seltene Fälle interstitieller Nephritiden, akute tubuläre Nekrose, nephrotisches Syndrom und Papillennekrosen wurden 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer akuten Überdosierung mit NSAR sind zumeist beschränkt auf: Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen, die in der Regel mit unterstützenden Maßnahmen therapierbar sind. Des Weiteren können Magen-Darm-Blutungen auftreten. Eine schwere Vergiftung kann zu Bluthochdruck, akutem Nierenversagen, Leberfunktionsstörung, Atemdepression, Koma, Krämpfen, kardiovaskulärem Kollaps und Herzstillstand führen. Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Einnahme therapeutischer Dosen von NSAR berichtet und können auch nach einer Überdosierung auftreten.

Patienten sollten nach einer Überdosierung mit NSAR entsprechend der Schwere der

Intoxikation mit symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass drei Mal täglich 4 g Colestyramin oral verabreicht, die Elimination von Meloxicam beschleunigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht-steroidale Antirheumatika, Oxicame
ATC-Code: M01AC06

Meloxicam ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Stoffgruppe der Oxicame mit entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften.

Die entzündungshemmende Aktivität von Meloxicam wurde in klassischen Entzündungsmodellen belegt. Wie bei anderen NSAR ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt. Ein Prinzip ist jedoch allen NSAR, einschließlich Meloxicam, gemeinsam: Die Hemmung der Biosynthese der Prostaglandine, die als Entzündungsmediatoren bekannt sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Meloxicam wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe liegt bei ca. 90 % (Kapseln). Tabletten, Kapseln und Suspension zum Einnehmen sind bioäquivalent.

Nach oraler Einmalgabe werden mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen nach 2 Stunden (Suspension) bzw. nach 5-6 Stunden (Tabletten, Kapseln) erreicht. Nach wiederholter Gabe werden steady state-Bedingungen nach 3-5 Tagen erreicht.

Bei der Einnahme von 7,5 bzw. 15 mg Meloxicam einmal täglich werden relativ gering schwankende, durchschnittliche Plasmakonzentrationen zwischen 0,4 - 1,0 mg/l (7,5 mg) bzw. 0,8 - 2,0 mg/l (15 mg) im steady state (C_{min} und C_{max}) erzielt.

Unter steady state-Bedingungen werden mittlere Spitzenspiegel bei der Einnahme von Tabletten, Kapseln oder der oralen Suspension nach 5-6 Stunden erreicht. Die gastrointestinale Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder die Einnahme anorganischer Antazida nicht verändert.

Verteilung:

Meloxicam wird sehr stark an die Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin (99%).

Meloxicam penetriert in die Synovialflüssigkeit. Dabei werden Konzentrationen in Höhe der halben Plasmakonzentration erreicht. Das Verteilungsvolumen nach i. m. oder i. v. Applikation ist mit durchschnittlich 11 l gering. Die interindividuelle Variabilität beträgt etwa 7-20 %. Das Verteilungsvolumen nach wiederholter Gabe (7,5 bis 15 mg) beträgt ca. 16 l mit Variationskoeffizienten von 11-32 %.

Biotransformation:

Meloxicam wird weitgehend hepatisch verstoffwechselt. Im Urin wurden vier ver-

schiedene pharmakodynamisch inaktive Metaboliten von Meloxicam identifiziert.

Der Hauptmetabolit 5'-Carboxymeloxicam (60 %) wird durch Oxidation des Intermediärmetaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam gebildet. Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem 5'-Hydroxymethylmeloxicam beträgt 9 %. In-vitro Studien geben Hinweise darauf, dass CYP-2C9 eine wichtige Rolle im Abbauprozess von Meloxicam spielt. Von nachrangiger Bedeutung ist hierbei das CYP-3A4 Isoenzym.

Für die beiden anderen Metaboliten ist wahrscheinlich die Peroxidase Aktivität des Patienten von entscheidender Bedeutung. Der Anteil dieser Metaboliten beträgt 16 % bzw. 4 %.

Elimination:

Meloxicam wird hauptsächlich in Form von Metaboliten, zu gleichen Teilen im Urin und den Fäces, ausgeschieden. Weniger als 5 % der Tagesdosis finden sich in unveränderter Form in den Fäces wieder. Im Urin ist Meloxicam nur in Spuren nachweisbar.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach oraler, i. m. oder i. v. Applikation variiert zwischen 13 und 25 Stunden. Die Gesamt-Plasmaclearance beträgt nach einmaliger oraler, intravenöser oder rektaler Gabe ca. 7-12 ml/min.

Linearität:

Bei oraler oder intramuskulärer Anwendung zeigt Meloxicam in therapeutischen Dosen (7,5 mg bzw. 15 mg) eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientenkollektive

Patienten mit Leber-/ Niereninsuffizienz:

Weder eine hepatische noch eine geringgradige bis mäßige Nierenfunktionsstörung haben einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung haben eine signifikant höhere Clearance des Wirkstoffes. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine verringerte Proteinbindung beobachtet. Bei diesen Patienten ist das Verteilungsvolumen erhöht. Dies kann zu einer höheren Konzentration an freiem Meloxicam führen. Eine Tagesdosis von 7,5 mg darf dabei nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten:

Junge und ältere männliche Probanden zeigen die gleichen pharmakokinetischen Parameter. Ältere weibliche Patienten zeigten höhere AUC-Werte und längere Eliminationshalbwertszeiten als jüngere Patienten beider Geschlechter. Bei älteren Patienten ist die mittlere Plasma-Clearance im steady state gegenüber der von jüngeren Patienten verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Meloxicam war in präklinischen Studien identisch mit dem der NSAR: Bei zwei Tierspezies wurden bei hoher Dosierung während Langzeitgabe gastrointestinale Ulzerationen und Erosionen sowie Nierenpapillennekrose beobachtet. Studien zur Reproduktion mit oraler Applikation an Ratten zeigten eine Abnahme der Ovulationen, Hemmung der Implantationen und embryotoxische Effekte (vermehrte

Mobec® 7,5 mg/15 mg Tabletten

Resorptionen) bei maternotoxischen Dosen von 1 mg/kg und höher. Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen zur Reproduktion zeigten keine Teratogenität bei oralen Dosen bis 4 mg/kg (Ratte) und 80 mg/kg (Kaninchen).

Der betroffene Dosisbereich überstieg die klinischen Dosen (7,5 - 15 mg) um den Faktor 5 bis 10, bezogen auf eine mg/kg-Dosierung (Person mit 75 kg). Am Ende der Trächtigkeit wurde - wie bei allen Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese - eine fetotoxische Wirkung beschrieben. Ein Hinweis auf eine mutagene Wirkung konnte weder in vitro noch in vivo gefunden werden. Bei Dosierungen, die wesentlich höher lagen als in der klinischen Anwendung, wurde weder bei der Ratte noch bei der Maus ein karzinogenes Risiko gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K 25), Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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

Verschweißte Blisterpackungen aus PVC/PVDC in Umkartons zu:

Mobec 7,5 mg Tabletten
100 Tabletten

Mobec 15 mg Tabletten
100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0800/77 90 900
Telefax: 0 61 32/72 99 99
info@boehringer-ingelheim.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mobec 7,5 mg Tabletten:
36062.00.01

Mobec 15 mg Tabletten:
36062.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung
25. März 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
08. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt