

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meloxicam-CT 7,5 mg Tabletten
Meloxicam-CT 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meloxicam-CT 7,5 mg Tabletten
1 Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil:
43,0 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Meloxicam-CT 15 mg Tabletten
1 Tablette enthält 15 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil:
86,0 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellgelbe, runde Tablette mit einer zentralen Bruchkerbe auf der einen Seite und plan auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

- Aktivierte Arthrosen:
Die Dosis beträgt 7,5 mg pro Tag. Sollte keine ausreichende Besserung eintreten, kann die Dosis auf 15 mg pro Tag erhöht werden.
- Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans:
Die Dosis beträgt 15 mg pro Tag. (Siehe auch „Besondere Patientengruppen“). Abhängig vom Therapieerfolg kann die Dosis auf 7,5 mg pro Tag reduziert werden.

Die Tagesdosis von 15 mg Meloxicam darf nicht überschritten werden.

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 Therapienotwendigkeit 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)

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 darf 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-dialysierter schwerer Niereninsuffizienz 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).

Pädiatrische Patienten

Meloxicam ist bei Kindern und Heranwachsenden unter 16 Jahren kontraindiziert.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Heranwachsende unter 16 Jahren
- Überempfindlichkeit gegen Meloxicam oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, z. B. andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Zeichen von Asthma, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria entwickelten, dürfen Meloxicam nicht anwenden.
- NSAR-bedingte gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese
- aktive oder frühere rezidivierende peptische Ulzera/Blutungen (mindestens zwei separate Episoden mit nachgewiesener Ulzeration bzw. Blutung)
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere, nicht dialysierte Niereninsuffizienz
- gastrointestinale Blutung, in der Anamnese zerebrovaskuläre Blutung oder andere Blutungsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz

4.4 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 nicht überschritten werden. Auch die gleichzeitige Gabe eines weiteren NSAR sollte unterbleiben, weil dadurch die Toxizität erhöht werden könnte, ohne dass ein therapeutischer Vorteil dafür bewiesen wäre. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmern ist zu vermeiden.

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

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

Alle Fälle von Ösophagitis, Gastritis und/oder früheren rezidivierenden peptischen Ulzera müssen beachtet werden, um deren vollständige Abheilung sicherzustellen, bevor die Behandlung mit Meloxicam aufgenommen wird. Patienten mit solchen Erkrankungen in der Vergangenheit sollten routinemäßig dahingehend beobachtet werden, ob diese während der Behandlung mit Meloxicam erneut auftreten.

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, werden bei allen NSAR berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit und ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Vorerkrankungen auftreten.

Das Risiko NSAR-bedingter gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen ist dosisabhängig und bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese (insbesondere in Verbindung mit Komplikationen in Form einer Blutung oder einer Perforation; siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten zusätzlich erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosis begonnen und die Kombination mit protektiv wirkenden Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Erwägung gezogen werden. Dasselbe gilt für Patienten, die einer Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung oder mit anderen Medikamenten bedürfen, die das Risiko gastrointestinaler Störungen erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Anamnese sollten, besonders zu Beginn der Behandlung, ihren Arzt über alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (u. a. Gastrointestinalblutungen) informieren. Dies gilt in besonderem Maße für ältere Patienten.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig eine Medikation erhalten, die das Risiko von Ulzerationen oder Blutungen erhöht wie orale Corticosteroide, Heparin als Kurativbehandlung oder bei geriatrischen Patienten, Antikoagulantien wie Warfarin,

Meloxicam-CT 7,5 mg/15 mg Tabletten

andere nicht-steroidale Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure, verabreicht in entzündungshemmender Dosierung (≥ 1 g als Einzelgabe oder ≥ 3 g als Tagesgesamtosis), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten, die Meloxicam erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten, muss die Behandlung beendet werden.

Bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) dürfen NSAR nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Vor Behandlungsbeginn und insbesondere in der Anfangsphase einer Meloxicam-Therapie wird bei Risikopatienten die klinische Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR einschließlich Meloxicam, insbesondere bei hohen Dosen und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist ein derartiges Risiko bei Meloxicam nicht auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kongestiver Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Meloxicam nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Beginn einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR einschließlich Oxycamen kann es bekanntermaßen zu schweren Hautreaktionen und schwerwiegenden lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen (d. h. anaphylaktischen Reaktionen) kommen.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), exfoliativer Dermatitis und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden im 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, exfoliativer Dermatitis oder TEN ist in den ersten 4 Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen) oder es andere Anzeichen für Überempfindlichkeit gibt, muss die Therapie mit Meloxicam beendet werden. Der Verlauf von SJS, exfoliativer Dermatitis 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, einer exfoliativen Dermatitis oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Meloxicam behandelt werden.

Meloxicam muss bei ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder irgendeinem anderen Zeichen für eine Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Leber- und Nierenfunktionsparameter

Wie bei den meisten NSAR wurde gelegentlich ein Anstieg der Serum-Transaminasen festgestellt. Anstieg des Serum-Bilirubins oder Störungen anderer Parameter der Leberfunktion, Anstieg des Serum-Kreatinins und Blut-Harnstoff-Stickstoffs 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, muss Meloxicam abgesetzt werden. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sind in diesen Fällen durchzuführen.

Nierenfunktionsstörungen

NSAR können in der Niere die vasodilatierende Wirkung von Prostaglandinen hemmen. Dies kann zu einer Verringerung der glomerulären Filtration und somit zu einer Niereninsuffizienz führen. Dies ist dosisabhängig. Daher sollte 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, Sartane, Diuretika (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Hypovolämie jeglicher Ursache
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- nephrotisches Syndrom
- Lupus-Nephritis
- schwere Leberfunktionsstörung (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Wert > 10)

In seltenen Fällen können NSAR eine interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis, Nierenpapillennekrose oder ein nephrotisches Syndrom auslösen.

Die Meloxicamdosis darf bei Hämodialyse-Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium 7,5 mg nicht überschreiten. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenschädigung (d. h. bei Patienten mit einer Kreatinin-

Clearance größer als 25 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Natrium-, Kalium- und Wasserretention
NSAR können eine Natrium-, Kalium- oder Wasserretention auslösen und mit den natriuretischen Effekten von Diuretika interferieren. Weiterhin kann es zu einer Reduzierung der anti-hypertonischen Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei anfälligen Patienten können in der Folge Ödeme, Herzversagen oder Bluthochdruck ausgelöst oder verschlimmert werden. Eine klinische Überwachung 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.

Sonstige 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 treten bei der Anwendung von NSAR häufiger Nebenwirkungen auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforation mit möglicherweise tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.2).

Wie andere NSAR kann Meloxicam Symptome einer bestehenden Infektionskrankheit maskieren.

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.

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

– **Andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR und Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag)**

Die gleichzeitige Gabe (siehe Abschnitt 4.4) mit anderen nicht-steroida-

len Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure, verabreicht in entzündungshemmender Dosierung (≥ 1 g als Einzeldosis oder ≥ 3 g als Tagesgesamtdosis) wird nicht empfohlen, da sie aufgrund eines synergistischen Effekts das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen kann.

– **Corticosteroide (z. B. Glucocorticoide)**

Wegen des erhöhten Risikos von Blutungen oder gastrointestinalen Ulzerationen erfordert die gleichzeitige Anwendung mit Corticosteroiden Vorsicht.

– **Antikoagulantien oder Heparin, verabreicht bei geriatrischen Patienten oder in kurativen Dosen**

Erheblich erhöhtes Blutungsrisiko infolge Hemmung der Blutplättchenfunktion und Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut. NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Antikoagulantien oder Heparin, verabreicht bei geriatrischen Patienten oder in kurativen Dosen, ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

In den übrigen Fällen einer Anwendung von Heparin ist wegen des erhöhten Blutungsrisikos Vorsicht geboten.

Eine sorgfältige Überwachung der INR (International Normalised Ratio) ist unbedingt erforderlich, wenn eine kombinierte Behandlung unvermeidbar ist.

– **Thrombolytika und Thrombozyten-Aggregationshemmer**

Erhöhtes Blutungsrisiko infolge Hemmung der Blutplättchenfunktion und Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut.

– **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**

Erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Blutungen.

– **Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten**

NSAR können die Wirksamkeit von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Eine zusätzliche Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Pharmaka, die die Cyclooxygenase hemmen, kann bei einigen Patienten mit verringerter Nierenfunktion diese weiter einschränken. 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 sollten solche Kombinationstherapien (insbesondere bei älteren Patienten) nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Patienten sollten adäquat hydriert und deren Nierenfunktion zum Therapiebeginn und danach regelmäßig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

– **Andere Antihypertensiva (z. B. Betablocker)**

Auf Grund der Synthesehemmung vasodilatierender Prostaglandine kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksen-

kenden Wirkung von Betablockern kommen.

– **Calcineurin-Hemmer (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)**

Die Nephrotoxizität von Calcineurin-Hemmern 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.

– **Intrauterin-Pessare**

Es wurde berichtet, dass NSAR die Wirksamkeit von Intrauterin-Pessaren vermindern.

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von NSAR wurde über eine verminderte Wirksamkeit von Intrauterin-Pessaren berichtet, dies erfordert jedoch eine Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

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

– **Lithium**

NSAR können die Lithium-Serumkonzentration bis hin zu toxischen Werten erhöhen (Verringerung der renalen Lithium-Ausscheidung). Die gleichzeitige Gabe von NSAR und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine gleichzeitige Anwendung notwendig erscheint, sollte der Lithium-Serumspiegel zu Beginn, bei Dosisanpassungen 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. 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 Behandlung mit Meloxicam beeinflusst werden, sollte berücksichtigt werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat bei einer gemeinsamen Anwendung mit NSAR verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.8).

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

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von unter 1% bis auf etwa 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 Prostaglandinsynthese-Hemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer 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 3. Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann

Am Ende der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer die Mutter und das Neugeborene folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringer Dosis auftreten kann
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges

Meloxicam-CT 7,5 mg/15 mg Tabletten

Daher ist Meloxicam während des dritten Trimesters einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Während keine spezifischen Erfahrungen für Meloxicam vorliegen, ist bekannt, dass NSAR in die Muttermilch übertreten. Deswegen wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine speziellen Studien über die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Jedoch ist es auf der Grundlage des pharmakodynamischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen wahrscheinlich, dass Meloxicam keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf diese Fähigkeiten hat. Sollten jedoch Sehstörungen oder Müdigkeit, Schwindel oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, ist es angeraten, das Autofahren und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR (insbesondere bei hoher Dosierung und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem leicht 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 einer NSAR-Behandlung berichtet.

Die meisten allgemein beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur. Es können Magengeschwüre, Perforation oder gastrointestinale Blutungen auftreten, die besonders bei älteren Patienten manchmal tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blutstuhl, Erbrechen von Blut, ulzerative Stomatitis sowie Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Seltener wurde eine Gastritis beobachtet.

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 Meloxicam bekannt geworden sind.

Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100, < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1000, < 1/100
seltener	≥ 1/10.000, < 1/1000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie
Seltener: Veränderungen des Blutbildes (einschließlich abweichendem weißen Blutbild) Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Überschrift *Informationen zu einzelnen schwerwiegenden und/oder häufig auftretenden Nebenwirkungen*)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen abgesehen von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen
Nicht bekannt: Anaphylaktische/anaphylaktoidale Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Seltener: Stimmungsveränderungen, Alpträume, Schlaflosigkeit
Nicht bekannt: Verwirrungszustand, Desorientierung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz, Benommenheit
Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Verschlafenheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo
Seltener: Tinnitus

Augenerkrankungen

Seltener: Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis

Herzkrankungen

Seltener: Herzklopfen

Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit der Therapie mit NSAR gemeldet.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: erhöhter Blutdruck (siehe Abschnitt 4.4), Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Durchfälle
Gelegentlich: Okkulte oder makroskopische gastrointestinale Blutungen, Stomatitis, Gastritis, Aufstoßen

Seltener: Colitis, gastroduodenale Ulzera, Oesophagitis
Sehr selten: Gastrointestinale Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation können manchmal schwerwiegend sein und möglicherweise tödlich verlaufen, besonders bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Angioödem, Pruritus, Hautausschlag
Seltener: Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria
Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, Erythema multiforme
Nicht bekannt: Photosensibilisierungsreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Störungen von Nierenfunktionsparametern (z. B. Erhöhung der Harnstoff- oder Kreatinin-Konzentrationen im Blut)
Sehr selten: Akutes Nierenversagen insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, einschließlich Unterschenkelödeme

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Informationen zu einzelnen schwerwiegenden und/oder häufig auftretenden Nebenwirkungen

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

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

Organische Nierenschädigungen, welche wahrscheinlich zu akutem Nierenversagen führen: 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 kontinuier-

liche 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 reversibel 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 3-mal täglich 4 g Colestyramin oral verabreicht die Elimination von Meloxicam beschleunigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicaeme
ATC-Code: M01AC06

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

Die entzündungshemmende Aktivität von Meloxicam wurde in klassischen Entzündungsmodellen belegt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist 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 gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe liegt bei 89 % (Kapsel). Tabletten, Kapseln und Suspension zum Einnehmen sind bioäquivalent.

Nach Einmalgabe von Meloxicam werden Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 2 Stunden (Suspension) bzw. innerhalb von 5–6 Stunden mit festen oralen Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln) erreicht.

Nach wiederholter Gabe werden Steady-state-Bedingungen nach 3–5 Tagen erreicht.

Die einmal tägliche Gabe führt zu Plasmakonzentrationen des Arzneistoffs mit einer relativ kleinen Peak-Trough-Schwankung im Bereich von 0,4–1,0 µg/ml für 7,5 mg-Dosen bzw. 0,8–2,0 µg/ml für 15 mg-Dosen (C_{min} bzw. C_{max} im steady state).

Unter Steady-state-Bedingungen werden Spitzenspiegel bei der Einnahme von Tabletten, Kapseln oder der oralen Suspension nach 5–6 Stunden erreicht. Auch bei länger dauernder Behandlung über mehr als ein Jahr verändert sich die Plasmakonzentration unter Steady-state-Bedingungen nicht. Die gastrointestinale Resorption von Meloxicam wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert.

Verteilung

Meloxicam ist 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 ist mit durchschnittlich 11 l gering. Die interindividuelle Variabilität beträgt etwa 30–40 %.

Biotransformation

Meloxicam wird weitgehend hepatisch verstoffwechselt. Im Urin wurden vier verschiedene pharmakodynamisch inaktive Metaboliten von Meloxicam identifiziert.

Der Hauptmetabolit 5'-Carboxymeloxicam (60 % der Dosis) wird durch Oxidation des Intermediärmetaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam gebildet. Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem 5'-Hydroxymethylmeloxicam beträgt 9 % der Dosis. In-vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass CYP2C9 eine wichtige Rolle im Abbauprozess von Meloxicam spielt. Von nachrangiger Bedeutung ist hierbei das CYP3A4-Isoenzym.

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

Elimination

Meloxicam wird hauptsächlich in Form von Metaboliten, zu gleichen Teilen im Urin und den Faeces, ausgeschieden. Weniger als 5 % der Tagesdosis finden sich in unveränderter Form in den Faeces wieder. Im Urin ist Meloxicam nur in Spuren nachweisbar. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 20 Stunden. Die Gesamtplasma-Clearance beträgt durchschnittlich 8 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Leber-/niereninsuffiziente Patienten

Weder eine hepatische noch eine geringgradige bis mäßige Nierenfunktionsstörung haben einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Bei terminaler Niereninsuffizienz 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 Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ältere Patienten

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 Ulcerationen und Erosionen sowie Nierenpapillennekrose beobachtet.

Studien zur Reproduktion mit oraler Applikation an Ratten zeigten eine Abnahme der Ovulationen, Hemmung der Implantation und embryotoxische Effekte (Zunahme an Resorptionen) bei maternal-toxischen 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 übertraf den therapeutischen Dosisbereich (7–15 mg) um den Faktor 5–10, bezogen auf eine mg/kg-Dosierung (Person mit 75 kg). Am Ende der Trächtigkeit wurden – wie bei allen Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese – foetotoxische Wirkungen beschrieben. Evidenz für eine mutagene Wirkung wurde weder in vitro noch in vivo gefunden. Bei Dosen, die wesentlich höher lagen als in der klinischen Anwendung, wurde bei Ratte und Maus kein karzinogenes Risiko gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumcitrat
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC-Aluminium

Meloxicam-CT 7,5 mg Tabletten

Packung mit 10 Tabletten
Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Meloxicam-CT 15 mg Tabletten

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Entsorgungsmaßnahmen

Keine speziellen Hinweise.

**Meloxicam-CT 7,5 mg/15 mg
Tabletten**

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Meloxicam-CT 7,5 mg Tabletten
63064.00.00

Meloxicam-CT 15 mg Tabletten
63065.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. November 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
7. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt