

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meloxicam G.L. 15 mg – Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält Meloxicam 15 mg.

1 Tablette enthält 81,70 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Hellgelbe, runde Tabletten mit zentraler Bruchkerbe auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Kurzzeitbehandlung akuter Schübe bei Osteoarthritis.
- Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis oder der Spondylitis ankylosans.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

##### ***Akute Schübe bei Osteoarthritis:***

7,5 mg täglich (1 Tablette zu 7,5 mg oder eine halbe Tablette zu 15 mg).

Sollte keine Besserung eintreten, kann die Dosis auf 15 mg täglich erhöht werden (2 Tabletten zu 7,5 mg oder eine Tablette zu 15 mg).

##### ***Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans:***

15 mg täglich (2 Tabletten zu 7,5 mg oder 1 Tablette zu 15 mg). (Siehe auch "Besondere Patientengruppen" weiter unten).

Entsprechend der therapeutischen Wirkung kann die Dosis auf 7,5 mg täglich (1 Tablette zu 7,5 mg oder eine halbe Tablette zu 15 mg) reduziert werden.

#### **Eine Dosierung von 15 mg/Tag darf nicht überschritten werden!**

Die gesamte Tagesdosis sollte einmal täglich während einer Mahlzeit mit Wasser oder mit einer anderen Flüssigkeit eingenommen werden.

Meloxicam gibt es in anderen Dosierungen und Darreichungsformen, die möglicherweise

besser geeignet sind.

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).

#### Besondere Patientengruppen

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

Die empfohlene Dosis zur Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis und der Spondylitis ankylosans bei älteren Patienten ist 7,5 mg täglich.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit 7,5 mg täglich begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz darf die tägliche Dosis 7,5 mg nicht überschreiten.

Eine Dosisreduzierung ist für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (d.h. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 25 ml/min) nicht notwendig. (Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ohne Dialysebehandlung siehe Abschnitt 4.3).

#### Leberfunktionsstörung

Eine Dosisreduzierung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz nicht erforderlich. (Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche

Meloxicam darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren angewendet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren;
- Überempfindlichkeit gegen Meloxicam oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Überempfindlichkeit gegen Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure. Meloxicam Tabletten dürfen Patienten, die nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Asthmasymptome, Nasenpolypen, angioneurotisches Ödem oder Urtikaria entwickelt haben, nicht verabreicht werden;
- aktive entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa);
- schwere Leberinsuffizienz;
- schwere Niereninsuffizienz ohne Dialyse;
- gastrointestinale Blutungen, kürzlich erfolgte zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen;
- schwere Herzinsuffizienz;
- gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Vorgeschichte als Folge einer früheren Therapie mit NSAR;
- aktive, kürzliche oder in der Anamnese wiederholt aufgetretene peptische Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr getrennte Episoden von nachgewiesenen Ulzera oder Blutungen).

Meloxicam ist kontraindiziert für die Behandlung von perioperativen Schmerzen im Rahmen von koronaren Bypass-Operationen (coronary artery bypass graft CABG).

Im Fall von seltenen hereditären Erkrankungen, die mit einem Hilfsstoff des Produktes inkompatibel sind (siehe Abschnitt 6.1), ist die Verwendung dieses Präparates kontraindiziert (siehe auch im folgenden Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### **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 Effekte“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte“).

Die empfohlene maximale Tagesdosis darf weder bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen erhöht werden, noch dürfen zusätzliche NSAR verabreicht werden, weil sich dadurch die Toxizität erhöhen kann, während ein therapeutischer Vorteil nicht nachgewiesen wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und NSAR inklusive Cyclooxygenase-2 selektiven Inhibitoren muss vermieden werden. Falls nach einigen Tagen keine Besserung eintritt, sollte der klinische Nutzen der Therapie überprüft werden.

Vor der Behandlung mit Meloxicam muss geklärt werden, ob Ösophagitis, Gastritis und/oder Magengeschwüre in der Anamnese vollständig ausgeheilt wurden. Routinemäßig muss auf das mögliche Wiederauftreten von Rezidiven bei Patienten, die mit Meloxicam behandelt werden und eine Vorgeschichte dieser Art haben, geachtet werden.

##### **Gastrointestinale Effekte**

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation, die fatal sein können, wurden für alle NSAR zu jedem Zeitpunkt der Behandlung, mit oder ohne Warnsymptome oder einer Vorgeschichte von schweren gastrointestinalen Ereignissen, berichtet.

Das Risiko für gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation steigt mit zunehmender NSAR-Dosis bei Patienten mit Ulzera in der Vorgeschichte, besonders wenn diese von Komplikationen wie Blutung oder Perforation begleitet waren (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten mit der niedrigsten verfügbaren Dosis die Behandlung beginnen. Eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, und auch für Patienten, die gleichzeitig niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, oder andere Arzneimittel benötigen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und 4.5).

Patienten mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Erkrankungen, besonders ältere Patienten, sollten über jedes ungewöhnliche Abdominalsymptom berichten (insbesondere gastrointestinale Blutung), besonders zu Beginn der Behandlung.

Vorsicht sollte Patienten geraten werden, wenn sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko einer Ulzeration oder Blutung erhöhen, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren oder Plättchenaggregationshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzeration bei Patienten auftreten, die Meloxicam einnehmen, ist die Behandlung zu beenden.

NSAR sollten mit Vorsicht bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (ulzerative Kolitis, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlimmern 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 Vorgeschichte sind erforderlich, da Wasserretention und Ödeme im Zusammenhang mit einer Behandlung mit NSAR berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, 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 cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Meloxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

### **Hautreaktionen**

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige von ihnen fatal, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR berichtet, (siehe 4.8). Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint für Patienten früh im Verlauf der Behandlung zu sein, der Beginn der Reaktionen tritt in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf. Meloxicam muss nach dem ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen, oder irgendeinem anderen Zeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

### **Leber- und Nierenfunktionsparameter**

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

### **Funktionelle Niereninsuffizienz**

Indem NSAR den vasodilatierenden Effekt von renalen Prostaglandinen inhibieren, können sie eine funktionelle Niereninsuffizienz durch die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate induzieren (was normalerweise nicht persistierend ist). Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Am Beginn der Behandlung oder nach Dosiserhöhung wird eine sorgfältige Überwachung der Diurese sowie der Nierenfunktion bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren empfohlen:

- ältere Patienten
- gleichzeitige Behandlungen mit z.B. ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II Antagonisten, Sartanen, Diuretika (siehe Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Hypovolämie (jeden Ursprungs)
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom
- Lupusnephropathie
- Schwere hepatische Dysfunktion (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh score ≥ 10)

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

Die Dosierung von Meloxicam bei Dialyse-Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium darf 7,5 mg nicht überschreiten. Bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Niereninsuffizienz ist

keine Dosisreduktion erforderlich (d.h. bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance größer als 25 ml/min).

### **Natrium-, Kalium- und Wasserretention**

Eine Induktion der Natrium-, Kalium- und Wasserretention sowie eine Beeinträchtigung der natriuretischen Effekte von Diuretika können mit NSAR auftreten. Außerdem kann eine Abnahme der antihypertensiven Wirkung von blutdrucksenkenden Wirkstoffen auftreten (siehe Abschnitt 4.5). In der Folge können bei empfindlichen Patienten Ödeme, Herzinsuffizienz oder Hypertonie ausgelöst oder verschlechtert werden. Deshalb ist für Risikopatienten eine klinische Überwachung nötig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### **Hyperkaliämie**

Hyperkaliämie kann begünstigt sein bei Patienten mit Diabetes oder gleichzeitiger Behandlung, die eine Kaliämie verstärkt (siehe Abschnitt 4.5). In diesen Fällen müssen die Kaliumspiegel regelmäßig überwacht werden.

### **Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Unerwünschte Wirkungen werden von älteren, anfälligen oder geschwächten Patienten oftmals weniger gut toleriert, die deshalb eine sorgfältige Überwachung benötigen. Wie bei anderen NSAR ist bei älteren Patienten, deren Nieren-, Leber- und Herzfunktion häufig beeinträchtigt ist, besondere Vorsicht angebracht. Bei älteren Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen aufgrund von NSAR erhöht, besonders gastrointestinale Blutung und Perforation, die fatal sein können (siehe Abschnitt 4.2).

Meloxicam kann, wie alle anderen NSAR, die Symptome von zugrunde liegenden Infektionen überdecken.

Die Anwendung von Meloxicam kann, wie jedes andere Arzneimittel, für die eine Hemmung der Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese bekannt ist, die Fertilität beeinträchtigen und wird nicht für Frauen empfohlen, die schwanger werden wollen. Bei Frauen, die Konzeptionsschwierigkeiten haben oder die sich einer Infertilitätsuntersuchung unterziehen, sollte ein Absetzen von Meloxicam in Betracht gezogen werden.

Patienten mit der seltenen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Für relevante Arzneimittelinteraktionen, die spezielle Beachtung erfordern, siehe den untenstehenden Abschnitt 4.5.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Interaktionsstudien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

#### *Andere Prostaglandin-Synthetase-Inhibitoren (PSIs inklusive Salicylate (Acetylsalicylsäure) 3 g/Tag):*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von PSIs kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam mit PSIs wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kortikosteroide:*

Erhöhtes Risiko von gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Orale Antikoagulanzen:*

Erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie Schädigungen der

gastroduodenalen Schleimhaut. Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, muss die INR sorgfältig überwacht werden.

*Thrombolytika und plättchenaggregationshemmende Arzneimittel:*

Erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Plättchenfunktion sowie Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut (siehe Abschnitt 4.4).

*Systemisch verabreichtes Heparin:*

Erhöhtes Blutungsrisiko.

*Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs):*

Erhöhtes Risiko von gastrointestinaler Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

*Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:*

NSAR können den Effekt von Diuretika und anderen Antihypertonika vermindern. Bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit geschwächter Nierenfunktion) kann die Ko-Administration eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit Wirkstoffen, welche die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, inklusive möglichem akutem Nierenversagen, welches normalerweise reversibel ist, führen. Daher muss diese Kombination besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollen ausreichend hydriert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie periodisch danach, muss in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

*Andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Beta-Blocker):*

Bei letzteren kann eine Verminderung des antihypertensiven Effektes von Beta-Blockern (durch die Hemmung der Prostaglandine mit vasodilatatorischer Wirkung) vorkommen.

*Ciclosporin:*

Die Nephrotoxizität von Ciclosporin kann durch NSAR über renale Prostaglandin-medierte Wirkungen verstärkt werden. Während einer kombinierten Behandlung muss die Nierenfunktion überwacht werden. Eine sorgfältige Kontrolle der Nierenfunktion wird besonders bei älteren Patienten empfohlen.

*Intrauterinpeessar:*

Es wurde berichtet, dass NSAR die Wirksamkeit von Intrauterinpeessaren hemmen.

Über eine Verringerung der Wirksamkeit von Intrauterinpeessaren durch NSAR ist in der Vergangenheit berichtet worden, bedarf jedoch weiterer Bestätigung.

*Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Effekt von Meloxicam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel):*

*Lithium:*

Es ist berichtet worden, dass NSAR durch verringerte renale Lithiumausscheidung die Serum-Lithiumkonzentration bis hin zu toxischen Werten erhöhen können. Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und NSAR wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls diese Kombination notwendig erscheint, müssen die Lithium-Plasmakonzentrationen zu Beginn, bei Änderungen der Dosierung und beim Absetzen der Behandlung mit Meloxicam sorgfältig kontrolliert werden.

*Methotrexat:*

NSAR können die tubuläre Ausscheidung von Methotrexat verringern und dadurch die

Plasmakonzentration von Methotrexat steigern. Deshalb wird für Patienten, die mit hohen Dosen Methotrexat (mehr als 15 mg/Woche) behandelt werden, die gleichzeitige Anwendung von NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko von Wechselwirkungen zwischen NSAR-Präparaten und Methotrexat sollte auch bei Patienten in Betracht gezogen werden, die mit niedrigen Dosierungen von Methotrexat behandelt werden, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Falls eine kombinierte Behandlung notwendig ist, müssen das Blutbild und die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist geboten, falls beide, NSAR und Methotrexat, innerhalb von 3 Tagen verabreicht werden; in diesem Fall kann der Plasmaspiegel von Methotrexat steigen und erhöhte Toxizität verursachen.

Obwohl die Pharmakokinetik von Methotrexat (15 mg/Woche) durch die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam nicht relevant beeinflusst wurde, sollte berücksichtigt werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat durch die Behandlung mit NSAR-Präparaten verstärkt werden kann (siehe oben). (siehe Abschnitt 4.8)

Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Das Potential für pharmakokinetische Interaktionen muss in Betracht gezogen werden, wenn Meloxicam und Wirkstoffe, die bekannte CYP 2C9 und/oder CYP 3A4-Inhibitoren sind oder von CYP 2C9 und/oder CYP 3A4 metabolisiert werden, gleichzeitig verabreicht werden.

Interaktionen mit oralen Antidiabetika können nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Effekt von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Meloxicam):

*Colestyramin:*

Colestyramin beschleunigt die Ausscheidung von Meloxicam durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, so dass die Meloxicam-Clearance um 50 % zunimmt und die Halbwertszeit auf  $13 \pm 3$  h fällt. Diese Wechselwirkung ist klinisch signifikant.

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

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Meloxicam ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Tieren wurden bei höheren als klinisch angewendeten Dosierungen letale Effekte auf den Embryo berichtet.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fötale Entwicklung haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Fehlbildungen und Gastroschisen nach Einnahme von Prostaglandinsynthese-Hemmern während der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Das Risiko scheint mit Höhe der Dosierung und Dauer der Behandlung zu steigen. Bei Tieren erhöhte die Verabreichung von Prostaglandinsynthese-Hemmern die Verluste vor und nach der Implantation sowie die embryofötale Letalität.. Darüber hinaus traten bei Tieren, welchen während der Organogenese

Prostaglandinsynthese-Hemmer verabreicht wurden, verschiedene Fehlbildungen (einschließlich solcher des kardiovaskulären Systems) vermehrt auf.

Während des dritten Trimenons besteht bei Verabreichung von Prostaglandinsynthese-Hemmern für den Fötus die Gefahr von:

- kardiopulmonaler Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonalem Hochdruck);
  - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydroamnion führen kann;
- für die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft die Gefahr von:
- möglicher Verlängerung der Blutungszeit, einer aggregationshemmenden Wirkung, die auch bei sehr niedriger Dosierung auftreten kann;
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, wodurch es zu verzögerter oder protrahierter Wehentätigkeit kommen kann.

#### **Stillzeit:**

Während keine spezifischen Erfahrungen für Meloxicam existieren, treten NSAR bekannterweise in die Muttermilch über. Daher muss die Anwendung bei stillenden Frauen vermieden werden.

#### **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. Auf Basis des pharmakodynamischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen ist jedoch anzunehmen, dass Meloxicam keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf diese Fähigkeiten hat. Wenn jedoch Sehstörungen oder Benommenheit/Schläfrigkeit, Vertigo oder andere Störungen des zentralen Nervensystems auftreten, ist es ratsam, das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **a) Allgemeine Beschreibung**

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass manche NSAR (vor allem in hoher Dosierung und bei Langzeitanwendung) mit einem minimal erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt keine ausreichenden Daten, die dieses Risiko für Meloxicam ausschließen.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden in Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur. Peptische Ulcera, Perforation oder GI-Blutungen, manchmal fatal, vor allem bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Über Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzeröse Stomatitis, Verschlimmerung einer Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) wurden nach Verabreichung berichtet. Gastritis wurde weniger häufig beobachtet.

Die unten angegebenen Häufigkeiten basieren auf dem entsprechenden Vorkommen berichteter Nebenwirkungen in klinischen Studien. Die Informationen basieren auf klinischen Studien, an denen 3750 Patienten beteiligt waren, die mit einer täglichen Dosis von 7,5 oder 15 mg Meloxicam-Tabletten oder -Kapseln über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten

(durchschnittliche Behandlungsdauer 127 Tage) behandelt wurden.

Eingeschlossen sind auch Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Verabreichung nach Markteinführung des Produkts durch Berichte bekannt wurden.

Die Nebenwirkungen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit den folgenden Kategorien zugeordnet:

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 ( $< 1/10.000$ )

## b) Liste der Nebenwirkungen

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.

Gelegentlich: Störungen des Blutbildes: Leukopenie, Thrombozytopenie; über Einzelfälle von Agranulozytose wurde berichtet (siehe Abschnitt c).

### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit und Alpträume.

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus, Schläfrigkeit.

Selten: Verwirrtheit, Desorientierung.

### Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis.

### Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen.

Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit einer NSAR Behandlung berichtet.

### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdruckanstieg (siehe Abschnitt 4.4), Flush.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Auslösung von Asthmaanfällen bei einigen Patienten mit allergischen Reaktionen gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie, Übelkeits- und Erbrechenssymptome, Abdominalschmerz, Verstopfung, Blähungen, Diarrhö.

Gelegentlich: Gastrointestinale Blutung, peptische Ulzera, Ösophagitis, Stomatitis.

Selten: Gastrointestinale Perforation, Gastritis, Kolitis.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzeration oder Perforation können manchmal schwer und potentiell fatal verlaufen, besonders bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

### Leber- und Gallenerkrankungen

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

Selten: Hepatitis.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag.

Gelegentlich: Urtikaria.

Selten: Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, bullöse Reaktionen wie Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen.

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkalämie (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.5).

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

Die Verwendung von NSAR kann mit Miktionsbeschwerden inklusive akutem Harnverhalten in Zusammenhang stehen.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, einschließlich Ödeme der unteren Gliedmaßen.

### Untersuchungen

Gelegentlich: vorübergehende Störung von Leberfunktionstests (z.B. erhöhte Transaminasen oder Bilirubin), Störung von Nierenfunktionstests (z. B. erhöhtes Kreatinin oder Harnstoff)

### **c) Informationen über einzelne schwerwiegende und/oder häufig vorkommende Nebenwirkungen**

Es sind einzelne Fälle von Agranulozytose bei Patienten aufgetreten, die mit Meloxicam oder anderen potentiell myelotoxischen Arzneimitteln behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).

### **d) Nebenwirkungen, die bisher noch nicht in Zusammenhang mit dem Produkt stehen, aber generell auf andere Wirkstoffe dieser Klasse zurückzuführen sind**

Organische Nierenschädigung die wahrscheinlich in akutem Nierenversagen resultieren kann: über Einzelfälle von interstitieller Nephritis, akuter tubulärer Nekrose, nephrotischem Syndrom, und papillärer Nekrose wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.9 Überdosierung**

Die Symptome nach einer akuten Überdosierung von NSAR beschränken sich üblicherweise auf Lethargie, Benommenheit/Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch und sind im Allgemeinen bei unterstützender Behandlung reversibel. Gastrointestinale Blutungen können auftreten.

Schwere Vergiftungen können Bluthochdruck, akutes Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen, Atemdepression, Koma, Krämpfe, Herz-Kreislauf-Kollaps und Herzstillstand zur Folge haben.

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Einnahme therapeutischer Dosen von NSAR berichtet und können nach einer Überdosierung auftreten.

Nach einer Überdosierung von NSAR sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung der Patienten erfolgen. In einer klinischen Prüfung wurde eine raschere Ausscheidung von Meloxicam durch die orale Gabe von 4 g Colestyramin dreimal täglich festgestellt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame, ATC-Code: M01AC06.

Meloxicam ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (= NSAR) der Oxicamklasse mit entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften.

Die antiinflammatorische Wirkung von Meloxicam wurde in klassischen Entzündungsmodellen bewiesen. Wie bei anderen NSAR ist sein Wirkmechanismus noch nicht genau bekannt. Zumindest ein Wirkmechanismus ist jedoch allen NSAR (einschließlich Meloxicam) gemeinsam: Die Hemmung der Biosynthese der Prostaglandine, die bekannte Entzündungsmediatoren sind.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

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

Nach einer Einzeldosis Meloxicam werden durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen bei der Suspension innerhalb von 2 Stunden, bei festen oralen Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten) innerhalb von 5 - 6 Stunden erreicht.

Bei Mehrfachdosierung wurden Steady-State-Konzentrationen innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht. Die einmal tägliche Dosis führt zu Plasmakonzentrationen mit relativ geringer Peak-Trough-Fluktuation im Bereich von 0,4 - 1,0 µg/mL für die 7,5-mg- und 0,8 - 2,0 µg/mL für die 15-mg-Dosierung ( $C_{min}$  bzw.  $C_{max}$  im Steady State). Bei Tabletten, Kapseln als auch oraler Suspension werden maximale Steady-State-Plasmakonzentrationen von Meloxicam innerhalb von fünf bis sechs Stunden erreicht. Bei einer kontinuierlichen Behandlung über mehr als ein Jahr wurden ähnliche Arzneimittelkonzentrationen beobachtet wie zum Zeitpunkt der erstmaligen Erreichung des Steady State.

Das Ausmaß der Resorption von Meloxicam nach oraler Einnahme wird nicht durch gleichzeitige Nahrungszufuhr verändert.

### Distribution

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

Meloxicam geht in die Synovialflüssigkeit über und erreicht dort etwa halb so hohe Konzentrationen wie im Plasma. Das Verteilungsvolumen ist gering, durchschnittlich 11 Liter. Interindividuelle Schwankungen betragen etwa 30 - 40 %.

### Biotransformation

Meloxicam wird umfassend in der Leber metabolisiert. Es wurden vier verschiedene Metaboliten von Meloxicam im Urin identifiziert, die alle pharmakodynamisch inaktiv sind. Der Hauptmetabolit 5'-Carboxymeloxicam (60 % der Dosis) entsteht durch Oxidation des intermediären Metaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam, welcher ebenfalls in geringerem Ausmaß ausgeschieden wird (9 % der Dosis). In-vitro Studien zeigen, dass CYP 2C9 eine wichtige Rolle bei dieser Metabolisierung spielt, mit geringer Beteiligung des CYP 3A4 Isoenzym. Die Peroxidaseaktivität des Patienten ist wahrscheinlich für die anderen beiden Metaboliten verantwortlich; sie erreichen 16 % bzw. 4 % der eingenommenen Dosis.

### Elimination

Meloxicam wird vorwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden und tritt zu gleichen Teilen in Urin und Stuhl auf. Weniger als 5 % der Tagesdosis werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden, während nur Spuren der ursprünglichen Verbindung mit dem Urin ausgeschieden werden.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 20 Stunden. Die Gesamt-Plasmaclearance beträgt durchschnittlich 8 ml/min.

### Linearität/Nonlinearität

Nach peroraler oder intramuskulärer Gabe von therapeutischen Dosen von 7,5 mg und 15 mg zeigt Meloxicam eine lineare Pharmakokinetik.

### Besondere Patientengruppen

Leber- bzw. Niereninsuffizienz:

Weder leichte noch mittelgradige Leber- oder Niereninsuffizienz hat einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Bei Nierenversagen im Endstadium kann die Steigerung des Verteilungsvolumens zu höheren freien Meloxicam-Konzentrationen führen. Bei Dialysepatienten darf eine Tagesdosis von 7,5 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei schwerer Leberinsuffizienz und schwerer Niereninsuffizienz ohne Dialysebehandlung ist die Anwendung von Meloxicam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Ältere Patienten:

Die mittlere Plasmaclearance im Steady State war bei älteren Patienten geringfügig niedriger als jene, die für jüngere Personen berichtet wurde.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das toxikologische Profil von Meloxicam war in präklinischen Studien mit dem anderer NSAR identisch: bei zwei Tierespezies wurden in hohen Dosen bei chronischer Gabe gastrointestinale Ulzera und Erosionen sowie Nierenpapillennekrose beobachtet.

Reproduktionsstudien mit oraler Verabreichung an Ratten haben eine Abnahme der Ovulationen und eine Hemmung der Implantation sowie embryotoxische Effekte (Anstieg der Resorption) bei maternotoxischen Dosierungen von 1 mg/kg oder mehr gezeigt.

Die dabei angewandten Dosierungen überschritten die klinische Dosierung (7,5 - 15 mg) um das 5- bis 10-fache (Dosierung bezogen auf mg/kg Körpergewicht, Patient mit 75 kg). Die allen Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese gemeinsame fetotoxische 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 klinischer Anwendung, wurde weder bei der Ratte noch bei der Maus ein karzinogenes Risiko festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke,  
vorverkleisterte Stärke,  
wasserfreies hochdisperses Siliziumdioxid,  
Natriumcitrat,  
Lactose-Monohydrat,  
mikrokristalline Cellulose,  
Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blister, Packungen zu 10, 20, 30, 50 und 100 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.  
Die rechtliche Kategorie wird national bestimmt.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25687

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

13.01.2005 / 11.12.2008

### **10. STAND DER INFORMATION**

September 2009

#### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

#### **VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖßEN IN ÖSTERREICH**

10 und 30 Tabletten.