



Meloxicam HEXAL® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Meloxicam HEXAL® 7,5 mg Tabletten
Meloxicam HEXAL® 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meloxicam HEXAL 7,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Meloxicam HEXAL 15 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 15 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 81,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Meloxicam HEXAL 7,5 mg Tabletten
Hellgelbe, runde Tabletten mit einer zentralen Bruchkerbe auf der einen Seite und glatt auf der anderen. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Meloxicam HEXAL 15 mg Tabletten
Hellgelbe, runde Tabletten mit einer zentralen Bruchkerbe auf der einen Seite und glatt auf der anderen.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- symptomatische Kurzzeitbehandlung von aktivierten Arthrosen
- symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis oder Spondylitis ankylosans

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapienotwendigkeit des Patienten für eine symptomatische Behandlung sowie das Ansprechen auf die Therapie soll regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose.

Aktivierete Arthrosen: 7,5 mg/Tag
Wenn nötig, kann die Dosis bei Nichteintreten einer Besserung auf 15 mg/Tag erhöht werden.

Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans: 15 mg/Tag (siehe auch „Besondere Patientenkollektive“)
Abhängig vom Therapieerfolg kann die Dosis auf 7,5 mg/Tag reduziert werden.

Die Dosis von 15 mg/Tag 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/Tag. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen sollten die Behandlung mit 7,5 mg/Tag beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

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

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 nichtdialysierter, 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).

Kinder und Jugendliche

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

Diese Arzneimittel liegen in anderen Stärken vor, die möglicherweise für die Behandlung geeigneter sein können.

Art der Anwendung

Die gesamte Tagesdosis sollte als Einzeldosis während einer Mahlzeit mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit eingenommen werden.

Meloxicam sollte in der niedrigsten wirksamen Tagesdosis über den kürzest möglichen Zeitraum verabreicht werden, da das Risiko von Nebenwirkungen mit Dosis

und Therapiedauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktivierter Arthrose.

4.3 Gegenanzeigen

Diese Arzneimittel sind in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- 3. Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Arzneistoffe mit ähnlicher Wirkung, z. B. andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive Acetylsalicylsäure. Patienten, die nach Gabe von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Zeichen von Asthma, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria entwickelten, dürfen Meloxicam-Tabletten nicht verabreicht werden.
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere, nichtdialysierte Niereninsuffizienz
- gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen in der Anamnese oder andere Blutungsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz

Meloxicam ist kontraindiziert bei der Behandlung perioperativer Schmerzen im Falle einer Bypass-Operation der Koronararterie.

Im Falle seltener hereditärer Unverträglichkeit gegenüber einem der Bestandteile der Arzneimittel (siehe Abschnitt 6.1) ist die Anwendung kontraindiziert (siehe auch unter Abschnitt 4.4 weiter unten).

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 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, 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, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Heparin, verabreicht in kurativen Dosierungen oder bei älteren Patienten, Antikoagulanzen wie Warfarin, oder andere

nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel einschließlich Acetylsalicylsäure verabreicht in entzündungshemmenden Dosierungen (≥ 1 g bei einmaliger Einnahme oder ≥ 3 g als Tagesgesamt-dosis), selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn während der Therapie mit Meloxicam eine gastrointestinale Blutung oder ein gastrointestinales Geschwür auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

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 Effekte

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 einer 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 (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Meloxicam auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer 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 Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zu-

sammenhang 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, exfoliative Dermatitis oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für exfoliative Dermatitis, ein SJS oder eine TEN (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen) oder andere Anzeichen einer Überempfindlichkeit auftreten, 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 einer exfoliativen Dermatitis, eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam darf der Patient nie wieder mit Meloxicam behandelt werden. Bei dem ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit sollte Meloxicam abgesetzt werden.

Parameter für Leber- und Nierenfunktion

Wie bei den meisten NSAR wurde gelegentlich ein Anstieg der Serum-Transaminasen festgestellt. Anstieg des Serum-Bilirubins oder Störungen anderer Parameter der Leberfunktion 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 deutlich und 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. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Bei Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung wird eine sorgfältige Beobachtung der Diurese und der Nierenfunktion bei Patienten mit den folgenden Risikofaktoren empfohlen:

- höheres Lebensalter
- Begleitmedikation 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 interstitielle 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 Risiko-Patienten notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Hyperkaliämie

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

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen beeinträchtigen häufig ältere oder gebrechliche Patienten oder Patienten mit geschwächtem Gesundheitszustand stärker. Diese Patienten müssen daher sorgfältig überwacht werden. Wie bei anderen NSAR ist bei älteren Patienten besondere Vorsicht angebracht, da häufig Nieren-, Leber- und 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)

Bei nicht ausreichender therapeutischer Wirkung darf die empfohlene maximale Tagesdosis nicht überschritten werden. Auch die gleichzeitige Gabe eines anderen NSAR sollte unterbleiben, weil dadurch die Toxizität erhöht werden könnte, ohne dass ein therapeutischer Nutzen dafür nachgewiesen wäre. Wenn nach einigen Tagen keine Besserung eingetreten

ist, sollte der klinische Nutzen der Behandlung neu bewertet werden.

Wie andere NSAR kann Meloxicam Symptome einer bestehenden Infektionskrankheit maskieren.

Wie andere Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase bzw. die Prostaglandinsynthese hemmen, kann Meloxicam die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch nicht empfohlen. Bei Frauen mit ungewollter Kinderlosigkeit oder Frauen, die auf Infertilität untersucht werden, sollte das Absetzen von Meloxicam erwogen werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Meloxicam an Patienten verabreicht wird, die unter Bronchialasthma leiden oder mit Bronchialasthma in der Anamnese, da die Möglichkeit besteht, dass NSAR Bronchospasmen bei diesen Patienten verursachen können.

Diese Arzneimittel enthalten 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 nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere NSAR und Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSARs kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich Acetylsalicylsäure verabreicht in entzündungshemmenden Dosierungen (≥ 1 g als Einzeldosis oder ≥ 3 g als Tagesgesamtosis) ist nicht zu empfehlen.

Kortikosteroide (z. B. Glukokortikoide)

Die gleichzeitige Einnahme von Kortikosteroiden erfordert aufgrund eines erhöhten Risikos von Blutungen oder gastrointestinalen Ulzerationen besondere Vorsicht.

Antikoagulanzen oder Heparin verabreicht bei älteren Patienten oder in kurativen Dosierungen

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 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

Erhöhtes Blutungsrisiko infolge Hemmung der Blutplättchenfunktion sowie ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung der Magen- Darmschleimhaut.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen

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

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Eine zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten und Mitteln, die die Cyclooxygenase hemmen, kann bei einigen Patienten mit verringerter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion) diese weiter einschränken. Dies kann zu einem akuten Nierenversagen führen, welches in der Regel reversibel ist. Daher 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)

Wie für letztere kann eine Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung der Betablocker (aufgrund der Hemmung der vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine) auftreten.

Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)

Die Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren kann durch NSAR erhöht werden über Effekte, die durch renale Prostaglandine vermittelt werden. Während der Kombinationsbehandlung ist die Nierenfunktion zu überwachen. Insbesondere bei älteren Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Intrauterin-Pessare

Im Zusammenhang mit NSAR wurde über eine verminderte Wirksamkeit von Intra-



terin-Pessaren berichtet, dies erfordert jedoch eine Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

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

Lithium

NSAR können die Lithiumspiegel im Blut bis hin zu toxischen Werten erhöhen (aufgrund einer Verringerung der renalen Lithium-Ausscheidung). Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und NSAR wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls diese Kombination notwendig erscheint, sollten die Plasmakonzentrationen von Lithium zu Beginn, bei Dosisanpassungen sowie bei Abbruch der Behandlung mit Meloxicam sorgfältig überwacht werden.

Methotrexat

NSAR können die tubuläre Sekretion von Methotrexat herabsetzen und dadurch die Plasmakonzentrationen 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 das Risiko einer Interaktion zwischen NSAR und Methotrexat in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Falls eine Kombinationsbehandlung erforderlich ist, sollten sowohl das Blutbild als auch die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, bei denen NSAR und Methotrexat innerhalb von 3 Tagen verabreicht werden. In solchen Fällen kann der Plasmaspiegel 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 von Meloxicam beeinflusst werden, sollte berücksichtigt werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat bei einer gemeinsamen Anwendung mit NSAR verstärkt werden kann (siehe oben und 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 Kreislaufs. 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 pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich negativ auf die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskulärer Missbildungen erhöhte sich von unter 1 % bis auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Behandlung steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und erhöhter embryofetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des 1. und 2. Schwangerschaftstrimesters sollte Meloxicam nur gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Falls Meloxicam von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des 1. und 2. Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des 3. 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 Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine antiaggregatorische Wirkung, die auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs

Daher ist Meloxicam während des 3. Trimesters einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Während für Meloxicam keine speziellen Erfahrungen vorliegen, ist bekannt, dass NSAR in die Muttermilch übergehen. Daher ist die Anwendung bei stillenden Frauen nicht zu empfehlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 des Arzneistoffs wahrscheinlich, dass Meloxicam keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf diese Fähigkeiten hat. Sollten jedoch Sehstörungen oder Benommenheit, 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 in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die am häufigsten beobachteten 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, Diarrhoe, 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.

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 oralen Tagesdosen von 7,5 mg oder 15 mg Meloxicam Tabletten 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 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: Veränderungen des Blutbildes (einschließlich Differentialblutbild): Leukopenie, Thrombozytopenie; Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Abschnitt c).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen außer anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktischer Schock/ anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit und Albträume

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Desorientierung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: schwindeliges Gefühl, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Somnolenz, Benommenheit

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen einschließlich verschwommenes Sehen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel (Vertigo)

Selten: Tinnitus

Herzkrankungen

Selten: Herzklopfen, Herzversagen wurde unter NSAR Therapie berichtet.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Bluthochdruck (siehe Abschnitt 4.4), Hautrötung mit 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: 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).

Teerstuhl, Hämatemesis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden.

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: Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Urtikaria

Sehr selten: Dermatitis bullosa, Erythema multiforme

Nicht bekannt: Photosensibilisierungsreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), abnorme Nierenwerte (Erhöhung des Serumkreatinins und/oder des Serumharnstoffs)

Sehr selten: akutes Nierenversagen bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme einschließlich Unterschenkelödeme

c) Einzelne schwerwiegende und/oder häufige Nebenwirkungen

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

d) Nebenwirkungen, die zwar noch 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).

4.9 Überdosierung

Symptome einer akuten Überdosierung mit NSAR sind zumeist beschränkt auf Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch, die in der Regel mit unterstützenden Maßnahmen reversibel sind. Gastrointestinale Blutungen können 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 mit symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. In einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass 3-mal tägliche orale Dosen von 4 g Colestyramin die Elimination von Meloxicam beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Oxicame
ATC-Code: M01A C06

Meloxicam ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAR) aus der Stoffgruppe der Oxicame mit entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften.

Die entzündungshemmende Aktivität von Meloxicam wurde in klassischen Entzündungsmodellen belegt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Zumindest 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 aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert, was sich durch eine



Meloxicam HEXAL® Tabletten

hohe absolute Bioverfügbarkeit von 89 % nach oraler Gabe (Kapsel) widerspiegelt. Tabletten, Suspension zum Einnehmen und Kapseln sind bioäquivalent.

Nach Einmalgabe von Meloxicam werden Plasmaspitzenkonzentrationen innerhalb von 2 Stunden (Suspension) bzw. innerhalb von 5-6 Stunden mit festen oralen Darreichungsformen (Kapseln und Tabletten) erreicht.

Nach wiederholter Gabe werden Steady-State-Bedingungen nach 3-5 Tagen erreicht. Die 1-mal 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). Im Steady State werden maximale Plasmakonzentrationen von Meloxicam bei der Einnahme der Tablette, Kapsel bzw. Suspension innerhalb von 5-6 Stunden erreicht. Auch bei längerdauernder Behandlung über mehr als 1 Jahr verändern sich die Arzneistoff-Konzentrationen unter Steady-State-Bedingungen nicht. Die gastrointestinale Resorption von Meloxicam wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert.

Verteilung

Meloxicam ist sehr stark an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin (99 %). Meloxicam penetriert in die Synovialflüssigkeit. Dabei werden Konzentrationen etwa 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 4 verschiedene pharmakodynamisch inaktive Metaboliten von Meloxicam identifiziert. Der Hauptmetabolit, 5'-Carboxymeloxicam (60 % der Dosis), wird durch Oxidation eines Intermediärmetaboliten (5'-Hydroxymethylmeloxicam) gebildet, der ebenfalls zu einem geringeren Ausmaß ausgeschieden wird (9 % der Dosis). In-vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass CYP2C9 eine wichtige Rolle in diesem Abbauprozess 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 Fäzes, ausgeschieden. Weniger als 5 % der Tagesdosis finden sich in unveränderter Form in den Fäzes wieder. Im Urin ist die Muttersubstanz nur in Spuren nachweisbar. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 20 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance beträgt durchschnittlich 8 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei oraler oder intramuskulärer Anwendung zeigt Meloxicam im therapeutischen Dosisbereich von 7,5 mg und 15 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientenkollektive

Leber-/Niereninsuffizienz

Weder eine hepatische noch eine geringgradige bis mäßige Niereninsuffizienz 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 Plasmaclearance im Steady State gegenüber der von jüngeren Patienten geringfügig verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Meloxicam war in präklinischen Studien identisch mit dem der NSAR: gastrointestinale Ulzerationen und Erosionen sowie Nierenpapillennekrose bei hoher Dosierung während Langzeitgabe bei 2 Tierespezies.

Studien zur Reproduktion mit oraler Applikation an Ratten zeigten eine Abnahme der Ovulationen, Hemmung der Implantation und embryotoxische Effekte (Zunahme an Resorptionen) bei maternaltoxischen Dosen von 1 mg/kg und höher. Toxizitätsstudien zur Reproduktion an Ratten und Kaninchen zeigten keine Teratogenität bei oralen Dosen bis 4 mg/kg (Ratte) und 80 mg/kg (Kaninchen).

Der betroffene Dosisbereich übertraf den klinischen Dosisbereich (7,5-15 mg) um den Faktor 5-10, bezogen auf eine mg/kg-Dosierung (Person mit 75 kg). Fetotoxische Wirkungen am Ende der Trächtigkeit wurden - wie bei allen Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese - beschrieben. Evidenz für eine mutagene Wirkung wurde weder in vitro noch in vivo gefunden. Bei Dosierungen, die wesentlich höher lagen als in der klinischen Anwendung, wurde bei Ratte und Maus kein karzinogenes Risiko gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Meloxicam HEXAL 7,5 mg Tabletten
Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten

Meloxicam HEXAL 15 mg Tabletten
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Meloxicam HEXAL 7,5 mg Tabletten
63068.00.00

Meloxicam HEXAL 15 mg Tabletten
63069.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

15.11.2005/18.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von Meloxicam HEXAL® 15 mg Tabletten

Eine im Jahr 2001 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 26 gesunden, männlichen Probanden (18-43 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{\max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	1.745 ± 330	1.586 ± 306
t_{\max} [h]* Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	4,00	4,75
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	54.031 ± 24.957	53.025 ± 19.367
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	66.598 ± 69.372	60.082 ± 37.294

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

*Median

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Meloxicam nach Einmalgabe von 1 Tablette Meloxicam 15 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

