

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Meloxicam-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

Meloxicam-ratiopharm[®] 15 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meloxicam-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 7,5 mg Meloxicam.

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

Meloxicam-ratiopharm[®] 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Meloxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 86,0 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Meloxicam-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

Hellgelbe, runde Tablette mit einer zentralen Kerbe auf der einen Seite und plan auf der anderen Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Meloxicam-ratiopharm[®] 15 mg Tabletten

Hellgelbe, runde Tablette mit einer zentralen Bruchkerbe auf der einen Seite und plan auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Meloxicam-ratiopharm[®] wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Meloxicam-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

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

Meloxicam-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm

Meloxicam-ratiopharm® 15 mg Tabletten

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

Die Tagesdosis von 15 mg Meloxicam darf nicht überschritten 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 (siehe Abschnitt 5.2)

Bei älteren Patienten beträgt die empfohlene Dosierung zur Langzeittherapie bei rheumatoider Arthritis oder Spondylitis ankylosans 7,5 mg pro Tag (siehe auch Abschnitt 4.2 „Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen“).

Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, z. B. mit einer Vorgeschichte an gastrointestinalen Erkrankungen oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 7,5 mg täglich begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.2)

Dieses Arzneimittel ist bei schwerer nicht-dialysierter Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen unter Hämodialyse 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.

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 ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tagesdosis sollte als Einmalgabe während einer Mahlzeit mit einem Glas Wasser oder mit einer anderen Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- drittes 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 einer ähnlichen Wirkweise, 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 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 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 oder Perforationen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, werden bei allen NSAR berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt 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 Dosierung 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.

Wenn die Patienten Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. Heparin, verabreicht in kurativen Dosierungen oder bei älteren Patienten, Antikoagulanzen wie Warfarin, andere nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel oder Acetylsalicylsäure, verabreicht in Dosierungen ≥ 500 mg bei einmaliger Einnahme oder ≥ 3 g als Tages-Gesamtdosis, wird die gleichzeitige Gabe von Meloxicam nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn 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 zerebrovaskulärer 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.

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Hautreaktionen

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.

Unter Meloxicam wurden Fälle von fixem Arzneimittlexanthem berichtet. Patienten mit einem Meloxicam-assoziierten fixen Arzneimittlexanthem in der Vorgeschichte sollten nicht erneut mit Meloxicam behandelt werden. Möglicherweise kann es zu einer Kreuzreaktivität mit anderen Oxicamen kommen.

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)
- 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.

Kombinierte Gabe mit Pemetrexed

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

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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 (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Risiken in Bezug auf Hyperkaliämie

Bestimmte Arzneimittel bzw. Gruppen von Arzneimitteln können eine Hyperkaliämie begünstigen: Kaliumsalze, Kalium-sparende Diuretika, ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika, (niedermolekulare oder unfractionierte) Heparine, Ciclosporin, Tacrolimus und Trimethoprim.

Die Manifestation einer Hyperkaliämie kann vom Vorliegen begleitender Faktoren abhängen.

Dieses Risiko ist erhöht, wenn oben genannte Arzneimittel zusammen mit Meloxicam eingenommen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- *Andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR und Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag)*
Die gleichzeitige Gabe (siehe Abschnitt 4.4) mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure, verabreicht in entzündungshemmender Dosierung (≥ 500 mg als Einzelgabe oder ≥ 3 g als Tagesgesamtdosis) wird nicht empfohlen.
- *Corticosteroide (z. B. Glucocorticoide)*
Wegen des erhöhten Risikos von Blutungen oder gastrointestinalen Ulzerationen erfordert die gleichzeitige Anwendung mit Corticosteroiden Vorsicht.
- *Antikoagulantien oder Heparin*
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 (z. B. prophylaktische Dosierungen) 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

Meloxicam-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm

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 blutdrucksenkenden Wirkung von Betablockern kommen.

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

Die Nephrotoxizität von Calcineurin-Inhibitoren kann durch NSAR erhöht werden über Effekte, die durch renale Prostaglandine vermittelt werden. Während der gleichzeitigen Therapie muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden. Dies gilt besonders bei älteren Patienten.

– **Deferasirox**

Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und Deferasirox kann das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen erhöhen. Daher sollten diese Arzneimittel nur mit Vorsicht kombiniert werden.

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

– **Lithium**

NSAR können die 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).

– **Pemetrexed**

Wenn Meloxicam und Pemetrexed bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 45 bis 79 ml/min gleichzeitig angewendet werden sollen, sollte die Gabe von Meloxicam 5 Tage vor, am Tag der Anwendung von Pemetrexed und 2 Tage danach ausgesetzt werden. Sollte eine Kombination von Meloxicam und Pemetrexed notwendig sein, sind die Patienten engmaschig zu kontrollieren, insbesondere in Bezug auf eine Myelosuppression und gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) wird eine gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und Pemetrexed nicht empfohlen.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) können Dosierungen von 15 mg Meloxicam die Elimination von Pemetrexed verringern und demzufolge das Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch Pemetrexed erhöhen. Deshalb sollte man bei der gleichzeitigen Anwendung von 15 mg Meloxicam und Pemetrexed bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min) Vorsicht walten lassen.

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

– **Cholestyramin**

Cholestyramin 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.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen: Auswirkungen der Kombination von Meloxicam mit anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik

– **Orale Antidiabetika (Sulphonylharnstoffe, Nateglinid)**

Meloxicam wird fast vollständig über hepatische Stoffwechselwege eliminiert, welche zu etwa zwei Dritteln über Cytochrom(CYP)-P450-Enzyme (Hauptweg über CYP2C9 und Nebenweg über CYP3A4) vermittelt werden und zu einem Drittel über andere Abbauewege, wie beispielsweise Peroxidase-katalysierte Oxidation. Das Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen ist zu berücksichtigen bei

Meloxicam-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm

gleichzeitiger Anwendung von Meloxicam und Arzneimitteln, die CYP2C9 und/oder CYP3A4 bekanntermaßen hemmen oder von diesen abgebaut werden. Wechselwirkungen über CYP2C9 sind in Kombination mit Arzneimitteln wie oralen Antidiabetika (Sulphonylharnstoffe, Nateglinid), die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Meloxicam und diesen Wirkstoffen führen können, zu erwarten. Patienten, die gleichzeitig Meloxicam und Sulphonylharnstoffe oder Nateglinid erhalten, sollten sorgfältig im Hinblick auf eine Hypoglykämie überwacht werden.

- 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.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Meloxicam ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Meloxicam während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Meloxicam ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Meloxicam sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des 3. Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

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

Daher ist Meloxicam während des dritten Trimesters einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Auch wenn keine speziellen Erfahrungen für Meloxicam beim Menschen vorliegen, ist bekannt, dass NSAR in die Muttermilch übertreten. Meloxicam wurde in der Milch säugender Tiere gefunden. Deswegen wird die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Fertilität

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

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

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

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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.

Schwere Hautreaktionen als unerwünschte Wirkung: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die angegebenen Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf entsprechenden Daten zu unerwünschten Ereignissen in 27 klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen. Die Informationen stützen sich auf Untersuchungen an 15.197 Patienten, die mit Dosierungen von 7,5 mg oder 15 mg Meloxicam täglich als Tablette oder Kapsel über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr behandelt wurden.

Die Aufzählung schließt weiterhin alle Nebenwirkungen ein, die nach Markteinführung bei einer Therapie mit Meloxicam bekannt geworden sind.

Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 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
Selten:	Veränderungen des Blutbildes (einschließlich abweichendem weißem Blutbild) Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Überschrift <i>Informationen zu einzelnen schwerwiegenden und/oder häufig auftretenden Nebenwirkungen</i>)	
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Allergische Reaktionen abgesehen von anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen
Nicht bekannt:	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten:	Stimmungsveränderungen, Alpträume, Schlaflosigkeit
Nicht bekannt:	Verwirrungszustand, Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz, Benommenheit
Gelegentlich:	Schwindel, Schläfrigkeit, Verschlafenheit

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

Augenerkrankungen	
Selten:	Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vertigo
Selten:	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Selten:	Herzklopfen
Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit der Therapie mit NSAR gemeldet.	
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	erhöhter Blutdruck (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:	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Durchfälle
Gelegentlich:	Okkulte oder makroskopische gastrointestinale Blutungen, Stomatitis, Gastritis, Aufstoßen
Selten:	Colitis, gastroduodenale Ulzera, Oesophagitis
Sehr selten:	Gastrointestinale Perforationen
Nicht bekannt:	Pankreatitis
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 Unterhautgewebes	
Gelegentlich:	Angioödem, Pruritus, Hautausschlag
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria
Sehr selten:	Bullöse Hautreaktionen, Erythema multiforme
Nicht bekannt:	Photosensibilisierungsreaktionen, fixes Arzneimittelexanthem (siehe Abschnitt 4.4)
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)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt:	Unfruchtbarkeit bei Frauen, verzögerte Ovulation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Ödeme, einschließlich Unterschenkelödeme

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Informationen zu einzelnen schwerwiegenden und/oder häufig auftretenden Nebenwirkungen

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

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

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 kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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.

Behandlung

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 Cholestyramin oral verabreicht die Elimination von Meloxicam beschleunigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Meloxicam ist ein nicht-steroidales 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 wie bei anderen NSAR 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 ca. 90 % (Kapsel). Tabletten, Kapseln und Suspension zum Einnehmen sind bioäquivalent.

Nach Einmalgabe von Meloxicam werden mittlere 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 durchschnittlichen Plasmakonzentrationen des Arzneistoffs mit einer relativ kleinen Peak-Trough-Schwankung im Bereich von 0,4-1,0 mg/ml für 7,5-mg-Dosen bzw. 0,8-2,0 mg/ml für 15-mg-Dosen ($C_{\min}$ bzw. $C_{\max}$ im Steady State). Unter Steady-State-Bedingungen werden mittlere Spitzenpiegel bei der Einnahme von Tabletten, Kapseln oder der oralen Suspension nach 5-6 Stunden erreicht. Die gastrointestinale Resorption von Meloxicam wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder die Einnahme anorganischer Antazida 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.

Meloxicam-ratiopharm® Tabletten

ratiopharm

Das Verteilungsvolumen nach *i.m.* oder *i.v.* Applikation ist mit ca. 11 l gering. Die interindividuelle Variabilität beträgt etwa 7-20 %. Das Verteilungsvolumen nach wiederholter oraler Gabe (7,5 bis 15 mg) beträgt ca. 16 l mit Variationskoeffizienten von 11-32 %.

Biotransformation

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

Der Hauptmetabolit 5'-Carboxymeloxicam (60 % der Dosis) wird durch Oxidation des Intermediärmetaboliten 5'-Hydroxymethyl-meloxicam gebildet. Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem 5'-Hydroxymethyl-meloxicam 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.

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

Patienten mit Leber-/Niereninsuffizienz

Weder eine hepatische noch eine geringgradige bis mäßige Nierenfunktionsstörung haben einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung haben eine signifikant höhere Clearance des Wirkstoffes. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine verringerte Proteinbindung beobachtet. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist das Verteilungsvolumen erhöht. Dies kann zu einer höheren Konzentration an freiem Meloxicam führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ältere Patienten

Junge und ältere männliche Probanden zeigten ähnliche durchschnittliche pharmakokinetische Parameter. Ältere weibliche Patienten zeigten höhere AUC-Werte und längere Eliminationshalbwertszeiten als jüngere Patienten beider Geschlechter. Bei älteren Patienten ist die mittlere Plasma-Clearance im Steady State gegenüber der von jüngeren Patienten verringert (siehe Abschnitt 4.2).

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 Verminderung der Ovulation, Hemmung der Implantation und embryotoxische Effekte (verstärkte Resorption) 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 Schwangerschaft wurde – wie bei allen Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese – eine foetotoxische Wirkung festgestellt. Nichtklinische Studien zeigen, dass Meloxicam in der Milch von säugenden Tieren gefunden werden kann. Eine mutagene Wirkung konnte weder in vitro noch in vivo nachgewiesen werden. Bei Dosierungen, die wesentlich höher lagen als in der klinischen Anwendung, wurde weder bei der Ratte noch bei der Maus ein karzinogenes Risiko gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumcitrat

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Meloxicam-ratiopharm[®] 15 mg Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Meloxicam-ratiopharm[®] 7,5 mg Tabletten

63062.00.00

Meloxicam-ratiopharm[®] 15 mg Tabletten

63063.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. November 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig