

Herr/ Frau/  
Firma  
Abteilung oder z. H.  
Adresse  
PLZ/ Ort

**Datum:** 15. Juni 2009  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-090528-11727A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Meloxicam – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fachinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt kommt es zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fachinformation** aller **Meloxicam** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

### **Fachinformation**

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Dieses Arzneimittel ist in den folgenden Situationen kontraindiziert:

- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Tabletten: Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren  
*(Injektionslösung: Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren)\**
- Überempfindlichkeit gegen Meloxicam oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffe mit ähnlichem Wirkmechanismus, z. B. NSAIDs, Acetylsalicylsäure. Meloxicam darf Patienten, die nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs mit Asthmasymptomen, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria reagieren, nicht verabreicht werden.
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in Zusammenhang mit einer früheren NSAID-Behandlung in der Anamnese
- aktive oder in der Anamnese wiederholt aufgetretene gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr getrennte Episoden von nachgewiesenen Ulzera oder Blutungen)
- schwere Leberinsuffizienz
- schwere Niereninsuffizienz ohne Dialyse
- gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz

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

Die empfohlene maximale Tagesdosis soll bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen nicht erhöht werden. Zusätzliche NSAIDs sollen nicht verabreicht werden, da sich dadurch die Toxizität erhöhen kann, während ein therapeutischer Vorteil nicht nachgewiesen wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Meloxicam und NSAIDs einschließlich Cyclooxygenase 2-selektiver Inhibitoren ist zu vermeiden.

Meloxicam ist nicht geeignet zur Behandlung von Patienten, die Linderung von akuten Schmerzzuständen suchen.

Tritt nach mehreren Tagen keine Besserung ein, ist der therapeutische Nutzen der Behandlung neu zu bewerten.

Vor der Behandlung mit Meloxicam muss geklärt werden, ob mögliche Fälle von Ösophagitis, Gastritis und/oder peptischen Ulzera in der Anamnese des Patienten vollständig ausgeheilt wurden. Bei Patienten, die diese Krankheitsbilder aufwiesen, ist das mögliche Auftreten von Rezidiven bei der Behandlung mit Meloxicam systematisch zu kontrollieren.

### **Gastrointestinale Ereignisse**

Bei allen NSAIDs ist über gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation – die tödlich verlaufen können – berichtet worden. Diese können zu jeder Zeit während der Behandlung – mit oder ohne warnende Symptome oder schwere gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese – auftreten.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforation steigt mit zunehmender NSAIDs-Dosis sowie bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese – insbesondere wenn diese von Komplikationen wie Blutungen oder Perforation begleitet waren (siehe Abschnitt 4.3) – und bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig geringe Dosen Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel erhalten, die möglicherweise das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Ereignissen erhöhen (siehe weiter unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese – vor allem ältere Patienten – sollten darauf hingewiesen werden, dass jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (insbesondere gastrointestinale Blutungen) dem Arzt zu berichten ist, vor allem wenn es zu Beginn der Behandlung auftritt.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten erforderlich, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für das Auftreten von Ulzera oder Blutungen erhöhen können, z. B. Heparin in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten, Antikoagulanzen wie Warfarin oder andere NSAIDs, einschließlich Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen ( $\geq 1$  g/Einzeldosis oder  $\geq 3$  g/Tag – siehe Abschnitt 4.5).

Wenn während der Therapie mit Meloxicam eine gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, ist das Arzneimittel abzusetzen.

NSAIDs sollten Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit besonderer Vorsicht verabreicht werden, da es zu einer Verschlechterung dieser Erkrankungen kommen 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 Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAIDs-Therapie berichtet wurden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko wird eine Blutdruckkontrolle durch den Arzt vor Beginn der Behandlung sowie insbesondere während des Beginns der Meloxicam-Behandlung empfohlen.

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

### **Hautreaktionen**

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon mit tödlichem Verlauf (einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse), wurden sehr selten in Zusammenhang mit der Anwendung von NSAIDs berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für diese Reaktionen scheint zu Beginn der Behandlung vorzuliegen: in der Mehrzahl der Fälle tritt der Reaktionsbeginn innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Die Behandlung mit Meloxicam muss beim Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit unverzüglich abgebrochen werden.

### **Parameter der Leber- und Nierenfunktion**

Wie bei den meisten NSAIDs 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 Abweichungen vorübergehender Natur. Erweist sich die Veränderung als signifikant oder anhaltend, sollte Meloxicam abgesetzt und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

### **Funktionelles Nierenversagen**

NSAIDs hemmen die gefäßerweiternde Wirkung der in den Nieren gebildeten Prostaglandine. In weiterer Folge kann durch die Verringerung der glomerulären Filtration ein funktionelles Nierenversagen ausgelöst werden. Diese Nebenwirkung ist dosisabhängig. Bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren wird zu Beginn der Behandlung sowie nach Erhöhung der Dosis eine sorgfältige Überwachung von Diurese und Nierenfunktion empfohlen:

- höheres Alter
- gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin II-Antagonisten, Sartanen, Diuretika (siehe Abschnitt 4.5)
- Hypovolämie jeden Ursprungs
- kongestive Herzinsuffizienz
- Nierenversagen
- nephrotisches Syndrom
- Lupusnephropathie
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Klassifikation ≥ 10)

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

Bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium darf die tägliche Dosis *7,5 mg (½ Tablette zu 15 mg oder 1 Tablette zu 7,5mg oder die Hälfte des Inhaltes einer 1,5-ml-Ampulle mit 15mg Meloxicam)\** nicht überschreiten. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion (d. h. bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 25 ml/min) ist keine Dosisreduktion erforderlich.

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

NSAIDs können eine Natrium-, Kalium- und Wasserretention auslösen und die natriuretische Wirkung von Diuretika vermindern. Außerdem kann eine Verringerung der Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4.5). In der Folge können bei empfindlichen Patienten Ödeme, Hypertonie oder Herzinsuffizienz ausgelöst oder verschlechtert werden. Eine klinische Überwachung ist daher für Patienten mit entsprechendem Risiko erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### **Hyperkaliämie**

Hyperkaliämie kann durch Diabetes oder eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kalium-Plasmaspiegel erhöhen, begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5). Regelmäßige Kontrollen des Kalium-Plasmaspiegels sind in diesen Fällen durchzuführen.

### **Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Unerwünschte Wirkungen beeinträchtigen häufig ältere Patienten oder Patienten mit geschwächtem Gesundheitszustand stärker. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen. Wie bei allen NSAIDs ist bei älteren Patienten besondere Vorsicht angebracht, da deren Nieren-, Leber- und Herzfunktion häufig beeinträchtigt ist. Bei älteren Patienten ist die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund von NSAIDs – insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforation, mit möglicherweise tödlichem Verlauf – erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Meloxicam kann, wie jedes andere NSAID, Symptome einer zugrunde liegenden Infektionskrankheit verschleiern.

Injektionslösung\*\*: Wie bei allen anderen i.m. verabreichten NSAIDs können an der Injektionsstelle Abszesse und Nekrosen auftreten.

Der Gebrauch von Meloxicam kann – wie bei allen Arzneimitteln, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen – die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird daher bei Frauen mit Empfängniswunsch nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben oder die sich wegen Unfruchtbarkeit untersuchen lassen wollen, sollte das Absetzen von Meloxicam in Erwägung gezogen werden.

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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

#### **Andere NSAIDs einschließlich Acetylsalicylsäure $\geq 3$ g/Tag**

Die gemeinsame Anwendung von Meloxicam mit anderen NSAIDs einschließlich Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosierungen ( $\geq 1$  g/Einzeldosis oder  $\geq 3$  g/Tag) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Kortikosteroide (z. B. Glukokortikoide)**

Die gleichzeitige Anwendung mit Kortikosteroiden erfordert Vorsicht wegen eines erhöhten Risikos für Blutungen oder gastrointestinale Ulzera.

#### **Antikoagulanzen oder Heparin (bei Anwendung in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten)**

Es besteht ein beträchtlich erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut. NSAIDs können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Die gemeinsame Anwendung von NSAIDs und Antikoagulanzen oder Heparin (bei Anwendung in kurativen Dosen oder bei geriatrischen Patienten) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In den verbleibenden Fällen einer gemeinsamen Anwendung mit Heparin ist wegen eines erhöhten Blutungsrisikos Vorsicht erforderlich. Eine strikte Überwachung der Wirkungen von Antikoagulanzen ist unabdingbar, wenn diese Arzneimittelkombination nicht vermieden werden kann.

### **Thrombolytika und Thrombozytenaggregationshemmer**

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko durch Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie Schädigungen der gastroduodenalen Schleimhaut.

### **Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)**

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

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

NSAIDs können die Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verringern. Bei einigen Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Antagonisten sowie Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Verschlechterung schließt die Möglichkeit eines – üblicherweise reversiblen – akuten Nierenversagens ein. Die gleichzeitige Gabe sollte daher, insbesondere bei älteren Patienten, mit Vorsicht erfolgen. Für eine ausreichende Hydrierung der Patienten und eine periodische Überwachung der Nierenfunktion ab Beginn der gleichzeitigen Gabe ist zu sorgen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z. B. $\beta$ -Blocker)**

Abnahme der blutdrucksenkenden Wirkung von  $\beta$  Blockern (infolge der Hemmung von Prostaglandinen mit vasodilatatorischem Effekt) ist möglich.

### **Calcineurin-Hemmer (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus)**

Die Nephrotoxizität von Calcineurin-Hemmern kann durch NSAIDs über Prostaglandin-medierte Wirkungen in den Nieren verstärkt werden. Während einer kombinierten Behandlung muss die Nierenfunktion überwacht werden. Die sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird insbesondere bei älteren Patienten empfohlen.

### **Intrauterinpeessar**

Die Abnahme der Wirksamkeit intrauteriner Kontrazeptiva durch NSAIDs wurde berichtet, bedarf jedoch weiterer Absicherung.

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Einfluss von Meloxicam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel)**

#### **Lithium**

NSAIDs erhöhen infolge verringerter renaler Lithiumausscheidung die Lithiumkonzentration im Blut, die toxische Werte erreichen kann. Die gemeinsame Verabreichung von Lithium und NSAIDs wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wird diese Kombination als notwendig erachtet, muss die Lithiumkonzentration im Plasma zu Beginn, bei Änderungen und beim Absetzen der Behandlung mit Meloxicam kontrolliert werden.

#### **Methotrexat**

NSAIDs können die tubuläre Ausscheidung von Methotrexat reduzieren und so die Plasmaspiegel von Methotrexat erhöhen. Aus diesem Grund wird für Patienten, die Methotrexat in hoher Dosierung ( $\geq 15$  mg/Woche) erhalten, die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen NSAIDs-Zubereitungen und Methotrexat muss auch bei Patienten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, bedacht werden; dies gilt insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Wenn sich diese Kombination als notwendig erweist, sollten das Blutbild und die Nierenfunktion überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn NSAIDs und Methotrexat innerhalb von drei Tagen verabreicht werden, da in diesem Fall die Plasmaspiegel von Methotrexat ansteigen und eine erhöhte Toxizität bewirken können.

Obwohl die Pharmakokinetik von Methotrexat (15 mg/Woche) durch gleichzeitige Behandlung mit Meloxicam nicht relevant beeinflusst wurde, sollte bedacht werden, dass die hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Behandlung mit NSAIDs verstärkt werden kann (siehe weiter oben und Abschnitt 4.8).

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Meloxicam)**

#### **Cholestyramin**

Cholestyramin beschleunigt die Ausscheidung von Meloxicam durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, so dass die Clearance für Meloxicam um 50 % ansteigt und die Halbwertszeit auf  $13 \pm 3$  Stunden absinkt. Diese Wechselwirkung ist klinisch signifikant.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antazida, Cimetidin und Digoxin zeigten sich keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Die Hemmung der Prostaglandin-Synthese kann einen unerwünschten Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die embryofötale Entwicklung ausüben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt, kardialer Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandin-Synthese-Inhibitors in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Missbildung war von weniger als 1 % auf bis zu 1,5 % erhöht. Man nimmt an, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Behandlung steigt. Bei Tieren zeigte sich bei Verabreichung von Prostaglandin-Synthese-Inhibitoren eine Erhöhung des Fruchtverlustes vor und nach Implantation und der embryofötalen Letalität. Weiters wurden ein erhöhtes Auftreten verschiedener Missbildungen – einschließlich kardiovaskulärer – bei Tieren, denen während der organogenetischen Periode ein Prostaglandin-Synthese-Inhibitor verabreicht wurde, berichtet.

Wenn nicht unbedingt notwendig, sollte Meloxicam während des ersten und zweiten Trimenons nicht angewendet werden. Bei Anwendung von Meloxicam von Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder während des ersten und zweiten Trimenons sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandin-Synthese-Hemmer folgende Auswirkungen haben:

Auf den Fötus:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Schluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypotonie)
- renale Dysfunktion, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann

Auf Mutter und Neugeborenes am Ende der Schwangerschaft:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine aggregationshemmende Wirkung, die schon bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen und in weiterer Folge verzögerte oder verlängerte Wehen

Im letzten Trimenon ist Meloxicam daher kontraindiziert.

#### **Stillzeit**

Für Meloxicam liegen keine spezifischen Erfahrungen vor. Es ist jedoch bekannt, dass NSAIDs in die Muttermilch übergehen. Eine Anwendung bei stillenden Frauen wird daher nicht empfohlen.

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

Es liegen keine spezifischen Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Dem pharmakodynamischen Profil und Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zufolge ist es jedoch wahrscheinlich, dass Meloxicam keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf diese Fähigkeiten hat.

Wenn jedoch Sehstörungen bzw. Schläfrigkeit, Schwindel oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, sollten Tätigkeiten, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (z. B. Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen), unterlassen werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **a. Allgemein**

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAIDs, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAID-Behandlung berichtet.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Natur. Peptische Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutungen – einige davon mit tödlichem Verlauf – können, insbesondere bei älteren Patienten, auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Verstopfung, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Melaena, Haematemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach Anwendung berichtet. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Die angegebenen Häufigkeiten der unten angeführten Nebenwirkungen basieren auf dem Auftreten der entsprechenden Nebenwirkungen in 27 klinischen Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 14 Tagen. Die Informationen stützen sich auf klinische Studien an insgesamt 15.197 Patienten, welche mit oralen Tagesdosen von 7,5 mg oder 15 mg Meloxicam über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr behandelt wurden.

Nebenwirkungen, die nach Markteinführung durch Spontanberichte bekannt wurden, sind berücksichtigt.

Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Häufigkeit der Beobachtungen gemäß folgender Übereinkunft gelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### **b. Tabelle der Nebenwirkungen**

###### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Gelegentlich: Anämie

Selten: Störungen des Blutbildes (einschließlich Differenzialblutbild), Leukozytopenie, Thrombozytopenie  
Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden berichtet (siehe Abschnitt c).

###### **Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: andere allergische Reaktionen als anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Selten: Veränderungen der Stimmungslage, Alpträume

Nicht bekannt: Verwirrung, Orientierungslosigkeit

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit

### **Augenerkrankungen**

Selten: Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens, Konjunktivitis

### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich: Vertigo

Selten: Tinnitus

### **Herzkrankungen**

Selten: Herzklopfen

Herzinsuffizienz wurde im Zusammenhang mit einer NSAID-Behandlung berichtet

### **Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Anstieg des Blutdruckes (siehe Abschnitt 4.4), Flush

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Selten: Asthma bei einigen Patienten mit allergischen Reaktionen gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen NSAIDs

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Flatulenz, Diarrhoe

Gelegentlich: okkulte oder makroskopische gastrointestinale Blutungen, Gastritis, Stomatitis, Eruktion

Selten: Kolitis, gastroduodenale Ulzera, Ösophagitis

Sehr selten: gastrointestinale Perforation

Die peptischen Ulzera, Perforationen oder gastrointestinalen Blutungen können manchmal, vor allem bei älteren Personen, schwerwiegend und möglicherweise tödlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: vorübergehende Störungen von Leberfunktionstests (Erhöhung der Transaminasen- oder Bilirubin-Werte)

Sehr selten: Hepatitis

### **Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Angioödeme, Pruritus, Rash

Selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, Urtikaria

Sehr selten: bullöse Dermatitis, Erythema multiforme

Nicht bekannt: Photosensibilisierung

### **Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege**

Gelegentlich: Natrium- und Wasserretention, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Störungen von Nierenfunktionstests (z. B. Erhöhung der Kreatinin- oder Harnstoff-Werte)

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

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Ödeme einschließlich Ödemen der unteren Gliedmaßen

Injektionslösung\*\* : Häufig: Schwellungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle

**c. Beschreibung einzelner schwerwiegender und/oder häufig vorkommender Nebenwirkungen**

Sehr seltene Fälle von Agranulozytose wurden bei Patienten, die mit Meloxicam und gleichzeitig mit anderen, potenziell myelotoxischen Arzneimitteln behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

**d. Nebenwirkungen, die bisher noch nicht in Zusammenhang mit dem Arzneimittel beobachtet wurden, die jedoch allgemein anderen Arzneimitteln dieser Klasse zugeschrieben werden**

Organische Nierenschäden können möglicherweise zu einem akuten Nierenversagen führen: in sehr seltenen Fällen wurde über interstitielle Nephritis, akute tubuläre Nekrose, nephrotisches Syndrom und Papillennekrose berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**4.9 Überdosierung**

Symptome nach akuter Überdosierung mit NSAIDs beschränken sich üblicherweise auf Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen, die in der Regel bei unterstützender Behandlung reversibel sind. Gastrointestinale Blutungen können auftreten. Schwere Vergiftungen können zu Hypertonie, akutem Nierenversagen, Leberfunktionsstörung, Atemdepression, Koma, Konvulsionen, Herz-Kreislauf-Kollaps und Herzstillstand führen. Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Gabe therapeutischer Dosen von NSAIDs berichtet und können auch nach einer Überdosierung auftreten.

Patienten sollten bei Überdosierung mit NSAIDs symptomatisch und unterstützend therapiert werden. In einer klinischen Studie wurde eine raschere Ausscheidung von Meloxicam bei oraler Verabreichung von 4 g Cholestyramin 3 x täglich gezeigt.

\* nur jeweils zutreffende Angabe anzuführen

\*\* nur anzuführen, wenn die Arzneispezialität als Injektionslösung vorliegt