

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melox 15 mg/1,5 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține meloxicam 10 mg.

O fiolă a 1,5 ml soluție conține meloxicam 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu

Fiecare ml de soluție conține sodiu de la 1,29 până la 1,41 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, de culoare galbenă pâna la galben verde, lipsită de particule, cu pH 8,4 – 8,9.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

În tratamentul simptomatic, de scurtă durată al poliartritei reumatoide exacerbate acute și al spondilitei anchilozante atunci când tratamentul nu poate fi administrat pe cale orală sau rectală.

Melox este indicat adulților.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

O fiolă de 15 mg administrată o dată pe zi intramuscular.

A NU SE DEPĂȘI DOZA DE 15 mg/zi.

Pentru inițierea tratamentului, acesta trebuie limitat la o singură injecție pe zi cu o prelungire de până la maximum 2-3 zile în cazuri excepționale (de exemplu, atunci când administrarea pe cale orală sau rectală nu este posibilă).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4). Necesitatea pacientului de ameliorare a simptomelor și răspunsul la tratament trebuie evaluate periodic.

#### Grupe speciale de pacienți

*Pacienți vârstnici și pacienți care prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2)*  
Doza recomandată pacienților vârstnici este de 7,5 mg pe zi. Pacienți care prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse trebuie să înceapă tratamentul cu 7,5 mg pe zi (jumătate de fiolă de 15 mg) (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală (vezi pct. 5,2)*

La pacienții cu insuficiență renală severă ce efectuează ședințe de hemodializă, doza nu trebuie să depășească 7,5 mg meloxicam pe zi (jumătate de fiolă de 15 mg). La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară reducerea dozei (de exemplu, la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare de 25 ml/min). Pentru pacienții cu insuficiență renală severă care nu efectuează dializă, vezi pct. 4.3.

#### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)*

Nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3.

#### *Copii și adolescenți:*

Melox 15 mg/1,5 ml soluție injectabilă este contraindicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară.

Injectiile trebuie administrate încet prin injectare intramusculară profundă în cadranul superior extern al fesei utilizând tehnici strict aseptice. În cazul unei administrări repetate se recomandă să se alterneze administrarea pe partea stângă și partea dreaptă. Înainte de injectare este important să se verifice că acul nu pătrunde într-un vas de sânge.

Injectarea trebuie întreruptă imediat în caz de durere puternică în timpul administrării.

În cazul în care șoldul a fost protezat administrarea trebuie făcută în partea opusă.

### **4.3 Contraindicații**

Acest medicament este contraindicat în următoarele situații :

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani;
- hipersensibilitate la substanțe cu activitate similară , de exemplu, AINS, acid acetilsalicilic. Melox nu trebuie administrat pacienților cu astm bronșic, polipi nazali, angioedem sau urticarie ca urmare a administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS.
- antecedente de hemoragie gastro-intestinală sau perforație, din cauza unui tratament anterior cu AINS;
- ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragic (evidențierea sau diagnosticarea a două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie);
- hemoragie gastro-intestinală manifestă, antecedente de sângerare cerebrovasculară sau evidențierea unor tulburări hemoragice sistemice;
- insuficiență hepatică severă;
- insuficiență renală severă la pacienți netratați prin dializă;
- insuficiență cardiacă severă

- tulburări ale hemostazei sau tratament concomitent cu anticoagulante (contraindicație legată de calea de administrare intramusculară)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile cardiovasculare și gastro-intestinale, prezentate mai jos).

Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită în cazul unui efect terapeutic insuficient și nici nu trebuie adăugate în schema terapeutică alte AINS deoarece acest lucru poate crește toxicitatea fără a fi dovedit avantajul terapeutic. Administrarea concomitentă a meloxicam cu AINS inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclo-oxigenază-2 trebuie evitată.

Melox nu este recomandat pentru tratamentul pacienților cu dureri acute.

În absența ameliorării simptomelor după câteva zile trebuie reevaluat beneficiul clinic al tratamentului.

Trebuie cercetate antecedentele de esofagită, gastrită, și/sau ulcer peptic pentru a exista siguranța vindecării complete înainte începerii tratamentului cu meloxicam. Trebuie acordată atenție unei posibile recurențe la pacienții tratați cu meloxicam care au antecedente clinice de acest fel.

#### ***Efecte gastro-intestinale***

În orice moment al tratamentului cu AINS pot să apară hemoragii gastro-intestinale, ulceratii sau perforatii (vezi pct. 4.3), potențial letale, însoțite sau nu de simptome de avertizare, chiar și în absența antecedentelor de evenimente gastro-intestinale severe.

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulceratie sau perforatie este mai mare o dată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în mod special complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3). Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză posibilă. Trebuie avut în vedere tratamentul concomitent cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei protonice) pentru acești pacienți precum și pentru pacienții la care este necesară administrarea concomitentă a unor mici doze de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot amplifica riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special cei vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragii gastro-intestinale), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de producere a ulceratiilor sau a hemoragiilor, cum este heparină, administrată ca tratament curativ sau în geriatrie, anticoagulantele, ca de exemplu warfarina sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acidul acetilsalicilic administrat în doză de antiinflamator ( $\geq 1$  g ca doză unică sau  $\geq 3$  g ca doză maximă zilnică) (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt în momentul apariției hemoragiilor gastro-intestinale sau a ulcerelor la pacienții cărora li se administrează meloxicam.

AINS trebuie administrate cu precauție pacienților cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece acestea pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

#### ***Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare***

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Este recomandată monitorizarea clinică a tensiunii arteriale la pacienții cu risc atât la inițierea cât mai ales pe parcursul tratamentului cu meloxicam.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS inclusiv meloxicam (în special în doze mari și în tratamente de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru meloxicam.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu meloxicam numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de afecțiuni cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

### ***Reacții cutanate***

La utilizarea meloxicamului s-au raportat reacții cutanate care pot pune viața în pericol, de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET).

Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și atent monitorizați pentru apariția reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SJS și NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament.

La apariția semnelor sau simptomelor de SJS și NET (de exemplu, erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor) tratamentul cu meloxicam trebuie întrerupt.

Cele mai bune rezultate în gestionarea SJS și NET sunt date de diagnosticul precoce și întreruperea imediată a oricărui tratament suspectat. Prognosticul este cu atât mai bun cu cât oprirea tratamentului este mai precoce.

Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau NET în cursul tratamentului cu meloxicam, meloxicamul nu trebuie să mai fie administrat niciodată acelui pacient.

### ***Parametrii funcțiilor renală și hepatică***

Similar altor AINS, au fost raportate creșteri ocazionale ale valorilor serice ale transaminazelor, creșteri ale valorilor bilirubinei serice sau ale altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale valorilor creatininei serice și ale ureei serice și alte modificări ale analizelor de laborator. În majoritatea cazurilor, creșterile au fost mici și tranzitorii. Dacă aceste anomalii sunt semnificative sau persistente, administrarea Melox trebuie întreruptă și se vor efectua teste de evaluare.

### ***Insuficiență renală funcțională***

AINS, prin inhibarea efectului vasodilatator al prostaglandinelor renale pot induce decompensări ale funcției renale prin reducerea filtrării glomerulare. Această reacție adversă depinde de doza administrată. La începutul tratamentului sau după creșterea dozei se recomandă monitorizarea atentă a diurezei și a funcției hepatice la pacienții care prezintă următorii factori de risc:

- Vârstnici
- Administrare concomitentă de inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, sartani, diuretice (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).
- Hipovolemie (indiferent de cauză)
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Insuficiență renală
- Sindrom nefrotic
- Nefropatie lupică
- Disfuncție hepatică severă (albumină serică <25 g/l sau scor Child-Pugh  $\geq 10$ )

În cazuri rare, AINS pot să determine nefrită interstițială, glomerulonefrită, necroză medulară renală sau sindrom nefrotic.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal sau hemodializați doza zilnică de meloxicam nu trebuie să depășească 7,5 mg. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (de exemplu, la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare de 25 ml/min) nu este necesară reducerea dozei.

#### ***Sodiu, potasiu și retenția apei***

La administrarea de AINS pot să apară atât retenție hidrosalină, retenție de potasiu, cât și interferență cu efectele natriuretice ale diureticilor. Mai mult, poate apărea o scădere a efectului medicamentelor antihipertensive (vezi pct. 4.5). În consecință se pot manifesta sau pot fi exacerbate edemele, insuficiența cardiacă sau hipertensiunea arterială la pacienții predispuși. La pacienți cu risc, se recomandă monitorizare clinică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

#### ***Hiperkaliemie***

Hiperkaliemia poate fi favorizată de diabet sau administrare concomitentă de medicamente care pot crește potasiul seric (vezi pct. 4.5). În aceste cazuri, trebuie efectuată o monitorizare regulată a valorilor potasiului.

#### ***Alte atenționări și precauții***

Vârstnicii, pacienții denutriți sau debilitați tolerează mai greu reacțiile adverse, necesitând o supraveghere atentă. Similar altor AINS, meloxicamul se va administra cu precauție la pacienții vârstnici, deoarece aceștia au un risc mai mare de insuficiență renală, hepatică sau cardiacă. La pacienții vârstnici crește frecvența de apariție a reacțiilor adverse la AINS, mai ales hemoragiile gastro-intestinale și perforații potențial letale (vezi pct. 4.2).

Similar altor AINS, meloxicamul poate să mascheze simptomele unei afecțiuni infecțioase subiacente. Similar tuturor AINS administrate intramuscular pot apărea abcese sau necroze la locul de injectare. Administrarea meloxicamului poate să afecteze fertilitatea femeilor și nu se recomandă femeilor care doresc să rămână gravide. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de meloxicam la femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt în curs de investigare pentru infertilitate.

Melox conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Studii în legătură cu interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

#### **Interacțiuni farmacodinamice:**

*Alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și acid acetilsalicilic  $\geq 3\text{g/zi}$ .*

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a meloxicamului (vezi pct.4.4) cu alte AINS, inclusiv acid acetilsalicilic administrat în doză antiinflamatoare ( $\geq 1\text{g}$  ca doză unică sau  $\geq 3\text{g}$  ca doză zilnică totală).

*Corticosteroizi (exemplu Glucocorticoizi):*

Administrarea concomitentă de corticosteroizi necesită precauție din cauza riscului crescut de hemoragii sau ulcerații gastrointestinale.

*Anticoagulante orale sau heparină administrate în doze geriatrice sau curative:*

Risc considerabil crescut de hemoragie prin inhibarea funcției plachetare și afectarea mucoasei gastroduodenale. AINS pot crește efectul anticoagulantelor cum este warfarina (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de AINS și anticoagulante orale sau de heparină în doză geriatrică sau curativă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În restul cazurilor administrarea heparinei se face cu precauție datorită riscului crescut de hemoragie. Monitorizarea cu atenție a INR este necesară în cazul în care această combinație nu poate fi evitată.

*Trombolitice și medicamente antiplachetare:*

Risc crescut de hemoragie prin inhibarea funcției plachetare și afectarea mucoasei gastroduodenale.

*Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):*

Risc crescut de hemoragii gastro-intestinale.

*Diuretice, inhibitori ai ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II:*

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente hipertensive. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcția renală compromisă) administrarea concomitentă de inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II și medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza pot produce alterarea ulterioară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, aceste combinații trebuie administrate cu prudență în special la vârstnici.

Pacienții cărora li se administrează meloxicam și diuretice trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția lor renală trebuie monitorizată după inițierea tratamentului și în continuare periodic (vezi și pct 4.4).

*Alte medicamente antihipertensive (de exemplu, beta-blocante):*

În timpul tratamentului cu AINS s-a raportat o scădere a efectului medicamentelor antihipertensive prin inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare.

*Inhibitori ai calcineurinei (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus):*

Nefrotoxicitatea inhibitorilor calcineurinei poate fi potențată de AINS prin efecte renale mediate de prostaglandine. Pe durata tratamentului combinat trebuie monitorizată funcția renală. O monitorizare atentă a funcției renale este recomandată în special la pacienții vârstnici.

*Dispozitive intrauterine.*

S-a constatat că AINS scad eficacitatea dispozitivelor intrauterine. Raportările anterioare privind scăderea eficacității dispozitivelor intrauterine determinată de AINS necesită confirmări suplimentare.

Interacțiuni farmacocinetice: Efectele meloxicam asupra farmacocineticii altor medicamente

*Litiu:*

AINS cresc concentrațiile plasmatice ale litiului (prin scăderea excreției renale a litiului), care poate atinge valori toxice. Nu se recomandă administrarea concomitentă de litiu și AINS (vezi pct. 4.4). Dacă este necesară această asocieră, litemia trebuie monitorizată cu atenție la inițierea, ajustarea sau întreruperea tratamentului cu meloxicam.

*Metotrexat:*

AINS pot reduce secreția tubulară a metotrexatului, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale metotrexatului. Din această cauză, la pacienți tratați cu doze mari de metotrexat (mai mari de 15 mg pe săptămână) nu se recomandă administrarea concomitentă de AINS (vezi pct. 4.4).

Riscul unei interacțiuni dintre medicamentele din grupul AINS și metotrexat trebuie avut în vedere și la pacienții tratați cu doze mici de metotrexat, în special la cei cu insuficiență renală. Dacă tratamentul asociat este necesar, trebuie monitorizată hemograma și funcția renală. Se recomandă precauție la administrarea metotrexatului și AINS în interval de 3 zile, deoarece în acest caz concentrația plasmatică a metotrexatului poate crește, măbind toxicitatea.

Cu toate că proprietățile farmacocinetice ale metotrexatului (15 mg pe săptămână) nu au fost afectate relevant de tratamentul concomitent cu meloxicam, trebuie avut în vedere că toxicitatea hematologică a metotrexatului poate fi amplificată de tratamentul cu AINS (vezi anterior) (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice: Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii meloxicam

*Colestiramina*

Colestiramina accelerează excreția meloxicamului prin întreruperea circuitului enterohepatic astfel încât clearance-ul pentru meloxicam crește cu 50 %, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare scade la 13+3 ore. Această interacțiune are semnificație clinică. Nu au fost înregistrate interacțiuni farmacocinetice relevante la administrarea concomitentă de antiacide, cimetidină și digoxin.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod nefavorabil sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Date din studiile epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește cu doza și durata administrării.

La animale, administrarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor a avut drept rezultat creșterea pierderilor pre- și post-nidare și a mortalității embrio-fetale. În plus, la animalele tratate cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în perioada organogenezei s-a raportat creșterea incidenței diverselor malformații, incluzând malformațiile cardiovasculare.

Pe parcursul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, meloxicam nu trebuie administrat decât dacă este neapărat necesar. Dacă se administrează meloxicam unei femei care dorește să rămână gravidă, sau pe parcursul trimestrului întâi sau al doilea de sarcină se va utiliza cea mai mică doză și durata tratamentului trebuie scurtată cât mai mult posibil.

- pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:
  - toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
  - disfuncție renală, care poate evolua la insuficiență renală cu oligohidramnios;
- mama și nou-născutul, la sfârșitul perioadei de sarcină la:
  - o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară la doze foarte mici;
  - inhibarea contracțiilor uterine determinând încetinirea sau prelungirea travaliului.

În consecință, meloxicam este contraindicat în cel de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct 4.3).

##### **Alăptarea**

Meloxicamul trece în laptele matern. Trebuie evaluate beneficiul tratamentului pentru mama și beneficiul alăptării copilului comparativ cu posibilele efecte adverse asupra sugarului.

##### **Fertilitatea**

Dacă meloxicamul este utilizat de către o femeie care dorește să rămână gravidă, doza trebuie să fie cât mai redusă și durata tratamentului cât mai scurtă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii specifice privind efectele tratamentului cu meloxicam asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe baza profilului farmacodinamic și a reacțiilor adverse raportate, meloxicamul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, se recomandă ca pacienții cu tulburări de vedere, inclusiv vedere încețoșată, amețeli, somnolență, vertij sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central să evite astfel de activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

## ***Descriere generală***

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Cel mai frecvent observate reacții adverse sunt de natură gastro-intestinală. Se pot produce ulcere peptice, perforațiile, sau hemoragii gastro-intestinale, uneori letale în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Au fost raportate în urma administrării greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn, (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita.

Frecvențele reacțiilor adverse enumerate mai jos se bazează pe corespondența aparițiilor reacțiilor adverse raportate în 27 de studii clinice cu o durată a tratamentului de cel puțin 14 zile. Informațiile se bazează pe rezultatele studiilor clinice care au implicat 15197 pacienți care au fost tratați cu doze orale zilnice de 7,5 sau 15 mg meloxicam pe o perioadă de până la un an.

Sunt incluse reacțiile adverse care au fost evidențiate în urma rapoartelor primite după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ );
- foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ),
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

## ***Reacții adverse***

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: anemie

Rare: modificări ale numărului celulelor sanguine (incluzând modificări ale formulei leucocitare), leucopenie, trombocitopenie

Au fost raportate cazuri foarte rare de agranulocitoză.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Mai puțin frecvente: reacții alergice, altele decât reacțiile anafilactice sau anafilactice

Cu frecvență necunoscută: șoc anafilactic, reacții anafilactice, reacții anafilactice

### *Tulburări psihice*

Rare: tulburări ale dispoziției, coșmaruri.

Cu frecvență necunoscută: stare confuzională, dezorientare

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: amețeli, somnolență.

### *Tulburări oculare*

Rare: conjunctivite, tulburări de vedere, incluzând vedere încețoșată



#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente: Vertij

Rare: Tinitus

#### *Tulburări cardiace*

Rare: palpitații.

A fost raportată insuficiență cardiacă, asociată tratamentului cu AINS.

#### *Tulburări vasculare*

Mai puțin frecvente: hipertensiunea arterială (vezi pct.4.4), eritem tranzitor al feței.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Rare: Astm bronșic la persoane cu alergii la acid acetilsalicilic sau la alte AINS.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Foarte frecvente: dispepsie, greață, vărsături, dureri abdominale, constipație, flatulență, diaree.

Mai puțin frecvente: hemoragie gastro-intestinală ocultă sau manifestă, stomatită, gastrită, eructații.

Rare: colită, ulcer gastroduodenal, esofagită

Foarte rare: perforație gastro-intestinală.

Ulcerele, perforațiile sau hemoragiile gastro-intestinale pot fi uneori grave și au potențial letal mai ales la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: pancreatită

#### *Tulburări hepatobiliare*

Mai puțin frecvente: modificări ale parametrilor funcției hepatice (cum sunt creșterea valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinei).

Foarte rare: hepatita.

#### *Afecțiunii cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: angioedem, prurit, erupții cutanate tranzitorii

Rare: urticarie.

Foarte rare: dermatită de tip bulos, eritem polimorf, reacții adverse cutanate severe: sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică au fost raportate (vezi pct 4.4),

Cu frecvență necunoscută: reacții de fotosensibilizare.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Mai puțin frecvente: retenție de sodiu și de apă, hiperkaliemie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5), modificări ale parametrilor funcției renale (creșteri ale creatininemiei și/sau ale concentrației serice a ureei).

Foarte rare: insuficiența renală acută în special la pacienții care prezintă factori de risc (vezi pct 4.4).

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: indurație la locul injectării, durere la locul injectării.

Mai puțin frecvente: edeme, inclusiv edeme ale membrilor inferioare

#### ***Informații care caracterizează reacțiile adverse raportate individual severe și/sau frecvente***

Foarte rare cazuri de agranulocitoză au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat meloxicam împreună cu un alt medicament cu potențial mielotoxic (vezi pct. 4.5).

#### ***Reacții adverse care nu au fost observate încă în relație cu medicamentul, care sunt în general atribuite altor componente ai clasei de medicamente.***

A fost raportată leziune renală ce poate conduce la insuficiență renală acută: au fost raportate foarte rare cazuri de nefrită interstițială, necroză tubulară acută, sindrom nefrotic și necroză papilară (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele care apar în cazul supradozajului acut cu AINS se limitează, de regulă, la letargie, somnolență, greață, vărsături și dureri epigastrice, care sunt în general reversibile cu tratament de susținere a funcțiilor vitale. De asemenea, se pot produce hemoragii gastro-intestinale. Intoxicațiile severe pot determina hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, disfuncție hepatică, deprimare respiratorie, comă, convulsii, colaps cardiovascular și stop cardiac.

În cazul administrării terapeutice a AINS au fost raportate reacții anafilactoide, care pot surveni după supradozaj.

Pacienților trebuie să li se administreze tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale după un supradozaj cu AINS. S-a demonstrat în cadrul unui studiu clinic că administrarea unei doze de 4 g de colestiramină de 3 ori pe zi poate grăbi eliminarea meloxicamului.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, oxicami.  
Codul ATC: M01AC06

Meloxicamul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) din familia oxicamilor cu proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice.

Meloxicamul a demonstrat o importantă activitate antiinflamatoare în toate modelele standard de inflamație. Similar altor AINS mecanismul de acțiune rămâne necunoscut. Cu toate acestea există cel puțin un mod de acțiune comun pentru toate AINS (inclusiv meloxicam): inhibarea biosintezei prostaglandinelor, mediatori cunoscuți ai inflamației.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbție

După administrare intramusculară, meloxicamul este complet absorbit. Comparativ, biodisponibilitatea meloxicamului după administrarea pe cale orală este de aproximativ 89%. Nu este necesară ajustarea dozei la trecerea de la administrarea intramusculară la administrarea orală.

După injectarea intramusculară a unei doze de 15 mg meloxicam, concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 1,62 mg/l și se atinge în aproximativ 60 minute.

##### Distribuție

Meloxicamul este legat în proporție foarte mare de proteinele plasmatică, în special de albumină (99%).

Meloxicamul trece în lichidul sinovial atingând concentrații cu valori de aproximativ jumătate din cele plasmatică.

Volumul de distribuție este mic, în medie 11 l. Variabilitatea interindividuală este cuprinsă între 30 – 40%.

#### Metabolizare

Meloxicamul este metabolizat în cea mai mare parte la nivel hepatic. În urină au fost identificați patru metaboliți diferiți, care sunt toți inactivi din punct de vedere farmacodinamic.

Principala metabolit, 5'-carboximeloxicam (corespunzător la 60% din doză), se formează prin oxidarea unui metabolit intermediar 5'-hidroximetilmeloxicam, care este excretat, de asemenea, într-o proporție mai mică (corespunzător la 9% din doză). Studiile *in vitro* arată că CYP 2C9 joacă un rol important în această cale metabolică, cu o contribuție minoră din partea izoenzimei CYP 3A4. Activitatea peroxidazică a pacientului este probabil responsabilă pentru alți doi metaboliți, care reprezintă 16%, respectiv 4 % din doza administrată.

#### Eliminare

Meloxicamul este excretat predominant sub formă de metaboliți care se elimină în proporții egale prin urină și materiile fecale. Mai puțin de 5% din doza zilnică se elimină nemodificată prin materiile fecale, în timp ce prin urină se excretă numai urme ale compusului inițial.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 20 ore. Valorile medii ale clearance-ului plasmatic total au fost de 8 ml/min.

#### Liniaritate/non-liniaritate

După administrare orală sau intramusculară, s-a dovedit ca meloxicamul are proprietăți farmacocinetice liniare la doze terapeutice cuprinse între 7,5 mg până la 15 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică/renală*

Proprietățile farmacocinetice ale meloxicamului nu sunt influențate în mod substanțial nici de insuficiența hepatică, nici de insuficiența renală ușoară până la moderată. În caz de insuficiență renală severă, creșterea volumului de distribuție poate determina concentrații mai mari de meloxicam liber. În astfel de cazuri doza zilnică nu trebuie să depășească 7,5 mg (vezi pct. 4.2).

##### *Pacienți vârstnici*

Valoarea medie a clearance-ului plasmatic la starea de echilibru la pacienții vârstnici a fost ușor mai mică decât cea raportată la pacienții mai tineri.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date nonclinice considerate a fi relevante pentru siguranța clinică, în afara datelor incluse în alte secțiuni ale RCP.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Meglumină  
Glicofurool  
Poloxamer 188  
Clorură de sodiu  
Glicină  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Butilhidroxitoluen  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Deoarece nu există date privind eventualele incompatibilități, soluția injectabilă de meloxicam nu trebuie amestecată cu nici un alt medicament.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole transparente din sticlă cu capacitatea de umplere de 2 ml, conținând 1,5 ml soluție injectabilă. Fiolele sunt ambalate în blistere, 5 fiole într-un blister din PVC, sigilate cu o folie de PE.

Cutii cu 5 fiole. Fiecare cutie conține 1 blister a 5 fiole.

Cutii cu 10 fiole. Fiecare cutie conține 2 blistere a câte 5 fiole

Cutii cu 100 de fiole. Fiecare cutie conține 20 blistere a câte 5 fiole

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Soluția este de unică folosință. Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos

Limassol

3011

Cipru

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11598/2019/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019