

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MELOXICAM Rompharm 15 mg/1,5 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține meloxicam 10 mg.

O fiolă cu 1,5 ml soluție injectabilă conține 15 mg meloxicam sub formă de sare de meloxicam, care se formează *in situ* în timpul procesului de fabricație.

pH-ul soluției este cuprins în intervalul 8,0 - 9,0.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține sodiu 0,07 mmoli.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, de culoare galbenă cu tentă verde, lipsită de particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare intramusculară.

O doză de 15 mg injectată o dată pe zi.

NU DEPĂȘIȚI DOZA DE 15 mg/zi.

Tratamentul trebuie limitat la o singură injecție pe zi pentru inițierea tratamentului cu o extindere 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.

Populații speciale

*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. Pacienții care prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse trebuie să înceapă tratamentul cu 7,5 mg pe zi (jumătate de fiolă de 1,5 ml) (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență renală (vezi pct. 5.2):*

La pacienții cu insuficiență renală severă hemodializați, doza nu trebuie să depășească 7,5 mg meloxicam pe zi (jumătate de fiolă de 1,5 ml). La bolnavii cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară reducerea dozei (de exemplu, la pacienți cu clearance al creatininei mai mare de 25 ml/min). Pentru pacienții cu insuficiență renală severă nedializați, 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:*

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

#### Mod de administrare

Injectiile trebuie administrate încet prin injecție 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 cu partea dreaptă. Înainte de injecție este important să se verifice că acul nu pătrunde într-un vas de sânge.

Injecția 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 meloxicam sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- hipersensibilitate la substanțe cu activitate similară, de exemplu, AINS, acid acetilsalicilic. Meloxicamul nu trebuie administrat pacienților cu astm bronșic, polipi nazali, angioedem sau urticarie ca urmare a administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS;
- al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6, Sarcina și alăptarea);
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani;
- antecedente de hemoragie gastro-intestinală sau perforație, datorită 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 ulcerație 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 ciclooxigenază-2 trebuie evitată.

MELOXICAM Rompharm 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 înaintea 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, ulcerații sau perforații (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 perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză posibilă. Trebuie avut în vedere tratamentul combinat 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.

Nu se recomandă administrarea de meloxicam la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de producere a ulceratiilor sau a hemoragiilor, cum ar fi 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 ( $\geq 500$  mg 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, Reacții adverse).

### ***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 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). 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 aceluși pacient.

### ***Parametrii funcțiilor renale și hepatice***

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 MELOXICAM Rompharm 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 ai enzimei de conversie a angiotensinei (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
- Disfuncții hepatice severe (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 un clearance al 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 apare 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 periodică 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 apare 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 (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru o fiolă de 1,5 ml, 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 antiinflamatoare 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 (de exemplu, Glucocorticoizi):*

Administrarea concomitentă de corticosteroizi necesită precauție datorită 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 asocierea cu anticoagulante orale nu poate fi evitată.

*Trombolitice și medicamente antiplachetare:*

Risc crescut de hemoragie prin inhibarea funcției plachetare și afectarea mucoasei gastro-duodenale.

*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 antihipertensive. 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 ciclooxigenaza poate produce alterarea ulterioară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea 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.

Deși 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 și 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 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 gastroschisis 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 oligo-hidramnios;
- 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**

Deși nu sunt date referitoare la meloxicam, se știe că AINS se excretă în laptele matern. De aceea, administrarea la femeile care alăptează nu este recomandată..

##### **Fertilitatea**

Utilizarea de meloxicam, la fel ca orice medicament cunoscut pentru inhibarea ciclooxigenazei/sinteza prostaglandinei, poate afecta fertilitatea 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 sunt în curs de investigare pentru infertilitate.

#### **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, meloxicam nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, 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 ulcerantă, 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 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 ( $< 1/10000$ ),
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### ***Tabelul reacțiilor 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 sistemul imunitar*

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

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

#### *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 alergie 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 gastro-duodenal, esofagită

Foarte rare: perforație gastro-intestinală.

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

#### *Tulburări hepatobiliare*

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

Foarte rare: hepatita.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: angioedem, prurit, erupții cutanate

Rare: urticarie

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

Au fost raportate foarte rare cazuri de agranulocitoză la pacienți 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 componenți ai clasei de medicamente***

A fost raportată leziune renală organică 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

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 4g colestiramina 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. Totuși există cel puțin un mecanism de acțiune comun pentru toate AINS (valabil inclusiv pentru meloxicam): inhibarea biosintezei prostaglandinelor, mediatorii cunoscuți ai inflamației.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Absorbție

După administrare intramusculară, meloxicamul este complet absorbit. Biodisponibilitatea relativă comparativ cu administrarea pe cale orală este de aproximativ 100%. 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 1,62-1,8 μg/ml și se atinge în 1-6 ore.

#### 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, de exemplu, aproximativ 11 L după administrare i.m sau i.v. și arată o variație interindividuală cuprinsă între 7 – 20%. Volumul de distribuție după administrarea de doze multiple de meloxicam administrate oral (7,5 mg și 15 mg) este de aproximativ 16 L, cu coeficienții de variație variind între 11-32%.

#### 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. Principalul 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 CYP2C9 joacă un rol important în această cale metabolică, cu o contribuție minoră din partea izoenzimei CYP3A4. 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.

#### Grupuri 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**

#### *Toxicitate după doză unică*

Valorile DL<sub>50</sub> după administrare pe cale orală variază de la 98 mg/kg la femelele de șobolan până la >800 mg/kg la porci pitici. Valorile după administrare intravenoasă variază de la 52 mg/kg la șobolan până la 100 – 200 mg/kg la porci pitici. Principalele semne de toxicitate includ reducerea activității motorii, anemie și cianoză. Majoritatea deceselor au apărut ca o consecință a ulcerărilor gastrice, cu perforații care au condus la peritonită.

#### *Toxicitate după doze repetate*

Studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și porci pitici au demonstrat modificările caracteristice raportate și în cazul altor AINS, cum sunt: ulcerății gastro-intestinale și eroziuni, iar în cadrul studiilor pe termen lung, necroză papilară renală. Reacții adverse gastro-intestinale au fost observate la doze orale de 1 mg/kg și mai mari la șobolani și de 3 mg/kg și mai mari la porci pitici. După administrare intravenoasă, doze de 0,4 mg/kg la șobolani și de 9 mg/kg la porci pitici au produs leziuni gastro-intestinale. Necroza papilară renală a apărut numai la șobolan la doze de 0,6 mg/kg și mai mari după administrare de meloxicam pe toată durata vieții.

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure nu au relevat teratogenitate la doze orale de până la 4 mg/kg la șobolan și 80 mg/kg la iepure. Studii asupra funcției de reproducere la șobolan au demonstrat o scădere a ovulației, inhibarea implantării și efecte embriotoxice (creșterea resorbției) la doze maternotoxice de 1 mg/kg sau mai mari. Dozele care au produs afectări depășeau dozele clinice (7,5 – 15 mg) de 10 până la 5 ori, pentru doze exprimate în

mg/kg (persoană cu o greutate de 75 kg). Au fost descrise efecte fetotoxice la sfârșitul gestației, efecte comune tuturor inhibitorilor sintezei de prostaglandine.

#### *Genotoxicitate și carcinogenitate*

Meloxicamul nu a prezentat acțiune mutagenă în cadrul testului Ames, testului pe gazde mediate, testului de mutații genice la mamifere (V79/HPRT) și nici acțiune clastogenă în teste de aberații cromozomiale pe limfocite umane sau în testul micronucleilor din măduva osoasă a șoarecilor. Studii asupra carcinogenității la șobolan și șoarece nu au evidențiat potențial carcinogen la doze de până la 0,8 mg/kg la șobolan și 8 mg/kg la șoarece. În aceste studii, meloxicamul a fost considerat a fi condro-neutru, adică nu a afectat cartilajul articular după administrare îndelungată.

Meloxicamul nu a indus reacții imune în teste la șoarece și cobai. În mai multe teste, s-a dovedit că meloxicamul este mai puțin fototoxic decât alte AINS, dar rezultatele au fost similare din acest punct de vedere cu piroxicamul și tenoxicamul.

În studii de toleranță locală, meloxicamul a fost bine tolerat după administrare intravenoasă, intramusculară, rectală, dermică și intraoculară.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Meglumină  
Glicofurol  
Poloxamer 188  
Glicină  
Clorură de sodiu  
Hidroxid de sodiu soluție 1M (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale de temperatură.  
A se păstra medicamentul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere, cu capacitatea de 2 ml care conțin 1,5 ml soluție injectabilă.  
Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere, cu capacitatea de 2 ml care conțin 1,5 ml soluție injectabilă.

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

Fără cerințe speciale.

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

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni, cod 075100, jud. Ilfov, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12519/2019/01-02

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

Data primei autorizări: Octombrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.