

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FELDEN® 20 mg – Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 1 ml enthält 20 mg Piroxicam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 20 mg Benzylalkohol, 100 mg Ethanol absolut, 400 mg Propylenglykol und 3,1 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, grünlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 7,5 bis 8,5

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Piroxicam ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis oder Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans).

Sofern ein nicht steroidales Anti-Rheumatikum (NSAR) indiziert ist, ist Piroxicam aufgrund seines Sicherheitsprofils (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) nicht die Therapie der ersten Wahl. Bei der Entscheidung, Piroxicam zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da bei Anwendung der üblichen Tagesdosis von Piroxicam ein konstanter Wirkspiegel erst nach 5-10 Tagen erreicht wird, ist dieses Arzneimittel nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

Die Injektionslösung ist nur angezeigt, wenn eine Einnahme nicht möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel auch nur als einmalige Injektion erfolgen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verschreibung von Piroxicam hat durch einen Arzt zu erfolgen, der über Erfahrung bei der Diagnose und Behandlung von entzündlichen oder degenerativen rheumatischen Erkrankungen verfügt.

Felden-Ampullen werden zur Initialbehandlung eingesetzt. In der Regel ist eine einmalige intramuskuläre Injektion ausreichend. Ist eine weitere Behandlung erforderlich, so stehen orale Darreichungsformen zur Verfügung.

Erwachsene (Personen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr)

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 20 mg.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird.

Da Piroxicam mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Komplikationen in Verbindung gebracht wird, ist, insbesondere für ältere Patienten, eine Kombinationstherapie mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) sorgfältig in Betracht zu ziehen.

Es ist zu beachten, dass die Gesamttagesdosis von Felden (Kapseln, lösbare Tabletten, Quick-Solve-Lyotabletten und intramuskuläre Injektion) die oben angegebenen Empfehlungen nicht überschreitet.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahren):*

Wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Wirkungen (s. Abschnitt 4.8) sind ältere Menschen besonders sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten im Alter von über 70 Jahren ist unter Umständen die Dosis oder die Dauer der Behandlung zu reduzieren. Bei Patienten im Alter von über 80 Jahren ist eine Anwendung zu vermeiden (s. Abschnitt 4.4).

##### *Jugendliche von 15 bis 17 Jahren:*

In dieser Altersgruppe wird die Anwendung von Felden 20 mg - Ampullen wegen nicht ausreichender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren:*

Bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren dürfen Felden 20 mg - Ampullen nicht angewendet werden, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist (siehe auch Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.2).

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Felden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2):*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Felden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung, vorzugsweise tief intragluteal.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Oxicame oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hautreaktionen (ungeachtet des Schweregrads) auf Piroxicam, andere NSAR oder andere Arzneimittel in der Vergangenheit
- Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antirheumatika (Kreuzallergie), insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten von Asthma, Urtikaria, Rhinitis oder Angioödem
- Gastrointestinale Ulzera, Blutungen oder Perforationen in der Anamnese
- Bekannte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die für Blutungen prädisponieren, wie etwa Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, gastrointestinale Malignome oder Divertikulitis
- Patienten mit aktiven peptischen Ulzera, entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder gastrointestinaler Blutung
- Anwendung in Kombination mit anderen NSAR einschließlich cyclooxygenase-2 (COX-2)-selektiven NSAR und Acetylsalicylsäure in analgetisch wirkenden Dosen
- Anwendung in Kombination mit Antikoagulanzen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- alle Arten schwerwiegender (allergischer) Reaktionen auf Arzneimittel in der Anamnese, vor allem Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse

- Störungen der Hämatopoese
- hämorrhagische Diathese
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Nieren- und Leberinsuffizienz
- schwere Herzinsuffizienz
- Behandlung von perioperativen Schmerzen im Rahmen einer Bypass-Operation (CABG)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren
- Alkoholkrankheit (in der Anamnese)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Felden-Ampullen sollen zur Initialbehandlung eingesetzt werden. Für die Fortführung der Therapie sind orale Darreichungsformen verfügbar.

Es muss darauf geachtet werden, dass die Injektion streng intramuskulär erfolgt. Bei versehentlicher intravenöser Injektion sind Gefäßschäden nicht auszuschließen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird.

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit sollten regelmäßig überprüft werden und die Behandlung sollte bei ersten Anzeichen von Hautreaktionen oder relevanten gastrointestinalen Ereignissen sofort abgesetzt werden.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

##### Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen von Magen, Dünndarm oder Kolon, auch mit letalem Ausgang, können durch alle NSAR einschließlich Piroxicam verursacht werden. Sie können mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten.

Bei kurzfristiger wie auch langfristiger Anwendung von NSAR besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse.

Die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) sollte sorgfältig in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen

###### Bestimmung von Risikopatienten

NSAR, einschließlich Piroxicam, können schwere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wie Entzündungen, Blutungen, Ulzerationen und Perforation des Magens, des Dünndarms oder des Dickdarms verursachen, die tödlich sein können. Die Verabreichung von Dosen von mehr als 20 mg pro Tag resultiert in einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Hinweise aus Beobachtungsstudien legen nahe, dass Piroxicam mit einem im Vergleich zu anderen NSAR hohen Risiko einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität assoziiert werden kann. Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten unter Piroxicam auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Patienten, die am meisten gefährdet sind, diese Arten von gastrointestinalen Komplikationen mit NSAR zu entwickeln, sind ältere Patienten, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten unter gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden, Thrombozytenaggregationshemmern (wie Aspirin) und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), sowie Patienten, die gleichzeitig Alkohol konsumieren. Außerdem besonders gefährdet sind Patienten mit früheren oder aktiven gastrointestinalen Erkrankungen, wie Ulzerationen, gastrointestinalen Blutungen oder entzündlichen Zuständen. Daher

darf Piroxicam bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Das Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen erhöht sich mit zunehmendem Alter. Ein Alter von über 70 Jahren ist mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden. Eine Anwendung bei Patienten im Alter von über 80 Jahren sollte vermieden werden.

Wie auch bei anderen NSAR muss bei diesen Risikopatienten eine Anwendung von Piroxicam in Kombination mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) in Erwägung gezogen werden.

Patienten und Ärzte sollten auf mögliche Zeichen und Symptome einer gastrointestinalen Ulzeration und/oder Blutung während der Behandlung mit Piroxicam achten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, neu auftretende oder außergewöhnliche Symptome im Bauchraum während der Behandlung zu melden. Falls ein Verdacht auf eine gastrointestinale Komplikation während der Behandlung besteht, ist Piroxicam sofort abzusetzen und eine zusätzliche klinische Kontrolle und Behandlung in Erwägung zu ziehen.

#### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

NSAR können ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre thrombotische Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall verursachen, welche einen tödlichen Ausgang haben können. Dieses Risiko kann mit der Dauer der Anwendung ansteigen.

Die relative Zunahme des Risikos scheint bei Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder mit oder ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren jeweils ähnlich zu sein. Jedoch mögen Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich der absoluten Inzidenz ein größeres Risiko haben, bedingt durch eine erhöhte Inzidenz in ihrer Ausgangssituation.

Um die potentiellen Risiken für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die mit Piroxicam behandelt werden, zu minimieren, muss die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Zeit angewendet werden. Ärzte und Patienten müssen bezüglich des Auftretens solcher Ereignisse wachsam bleiben, selbst wenn vorangegangene kardiovaskuläre Symptome fehlen. Patienten müssen über Anzeichen und Symptome schwerwiegender kardiovaskulärer Toxizität, sowie über zu ergreifende Maßnahmen, falls diese auftreten, informiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden. Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, 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. Die Datenlage ist nicht ausreichend, um ein solches Risiko für Piroxicam auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck bzw. schwer einstellbarer Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Piroxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

#### Hypertonie

Wie alle NSAR kann auch Piroxicam zu neu auftretender Hypertonie oder zu einer Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen und so zu einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. NSAR einschließlich Piroxicam sollten bei Patienten mit Hypertonie mit entsprechender Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte bei Einleitung der Therapie und während der gesamten Behandlungsdauer mit Piroxicam engmaschig überwacht werden.

#### Hautreaktionen

Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder exfoliative Dermatitis) wurde beim Einsatz von Felden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Daten aus Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass Piroxicam mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen verbunden sein könnte als andere, nicht zu der Gruppe der Oxicame gehörende NSAR. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten.

Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) vorhanden sind, ist die Behandlung mit Felden abzubrechen. Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Wenn der Patient während der Einnahme von Felden SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Felden zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

#### Induzierbare Porphyrin

Piroxicam sollte bei Patienten mit induzierbarer Porphyrin nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden, da eine Attacke ausgelöst werden kann.

#### Hepatische Wirkungen

Piroxicam kann eine tödlich verlaufende Hepatitis und Gelbsucht verursachen. Obwohl solche Reaktionen selten auftreten, sollte die Anwendung von Piroxicam beendet werden, wenn die Ergebnisse von Leberfunktionstests dauerhaft abweichen oder sich verschlechtern, wenn sich klinische Zeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, oder wenn systemische Symptome auftreten (z.B. Eosinophilie, Hautausschlag, usw.).

#### Nierenschädigung durch NSAR

In seltenen Fällen können nichtsteroidale Antirheumatika interstitielle Nephritis, Glomerulitis, Papillennekrose und ein nephrotisches Syndrom verursachen. Nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Synthese der renalen Prostaglandine, die bei Patienten mit eingeschränkter Nierendurchblutung und reduziertem renalem Blutvolumen an der Aufrechterhaltung der renalen Perfusion beteiligt sind. Bei diesen Patienten kann es unter Verabreichung von nichtsteroidalen Antirheumatika zu einer manifesten Niereninsuffizienz kommen, die sich in der Regel nach Absetzen des Arzneimittels zur Ausgangslage zurückbildet. Das höchste Risiko für eine derartige Reaktion haben Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom oder manifester Nierenerkrankung und Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen. Daher sind diese Patienten während einer Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika sorgfältig zu überwachen.

#### Augen

Unerwünschte Reaktionen am Auge wurden unter NSAR beobachtet. Daher sollten Patienten, bei denen es unter einer Behandlung mit Piroxicam zu Sehstörungen kommt, augenärztlich untersucht werden.

#### Schlechte Metabolisierer von CYP2C9 Substraten

Bei Patienten, für die anhand ihrer Anamnese oder vorhergehender Erfahrungen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind, sollte Piroxicam mit Vorsicht angewendet werden, da sich aufgrund der verminderten metabolischen Clearance abnormal hohe Plasmaspiegel ergeben könnten (siehe Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften, Pharmakogenetik).

#### Anwendung zusammen mit Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR einschließlich Piroxicam und oralen Antikoagulanzen erhöht das Risiko für gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Blutungen und muss vermieden werden. Zu den oralen Antikoagulanzen gehören solche vom Warfarin/Cumarin-Typ sowie neuere orale Antikoagulanzen (z.B. Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban). Die Antikoagulation/INR sollte bei

Patienten, die ein Antikoagulans vom Warfarin/Cumarin-Typ anwenden, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Piroxicam ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht;
- wenn während der Anwendung von Piroxicam Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern. Es soll gegebenenfalls dem Patienten empfohlen werden, unverzüglich den Arzt aufzusuchen, um zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

#### Laborkontrollen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion soll während einer Anwendung von Piroxicam die Nierenfunktion überwacht werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion soll während einer Anwendung von Piroxicam die Leberfunktion überwacht werden.

Bei längerer Anwendung von Piroxicam sind Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit), Blutgerinnung, Leber- und Nierenfunktion zu kontrollieren.

Piroxicam hemmt wie auch andere nichtsteroidale Antirheumatika die Thrombozytenaggregation und verlängert somit die Blutungszeit; dies ist bei der Bestimmung der Blutungszeit zu beachten.

#### Allgemeine Hinweise zu längerdauernder Anwendung von Schmerzmitteln

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Ein abruptes Absetzen von Analgetika nach langfristiger Anwendung hoher Dosen kann Beschwerden auslösen (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität), die typischerweise innerhalb weniger Tage verschwinden. Eine erneute Einnahme von Analgetika darf nur nach entsprechender Anordnung des Arztes und nach Abklingen dieser Beschwerden erfolgen.

Eine gewohnheitsmäßige Langzeitanwendung von Analgetika kann zu dauerhafter Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

#### Allgemeiner Hinweis zum Alkoholgehalt dieses Arzneimittels

Felden ist bei Alkoholkrankheit (in der Anamnese) kontraindiziert.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Ethanol pro Einzeldosis, entsprechend 2,5 ml Bier, 1 ml Wein pro Dosis. Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem Gaspig-Syndrom und Todesfällen bei pädiatrischen Patienten in Zusammenhang gebracht. Obwohl die üblichen therapeutischen Dosen dieses Arzneimittels in der Regel wesentlich geringere Mengen an Benzylalkohol enthalten als jene, die im Zusammenhang mit dem Gaspig-Syndrom berichtet werden, so ist die minimale potenziell toxische Menge an Benzylalkohol nicht bekannt. Das Risiko einer Benzylalkohol-Toxizität hängt von der verabreichten Menge und der Entgiftungskapazität der Leber ab. Frühgeborene und Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht neigen eher zu toxischen Reaktionen. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide

Reaktionen hervorrufen. Felden ist bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Propylenglykol pro ml.

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

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

<b>Arzneimittel:</b>	<b>Mögliche Reaktionen bei gemeinsamer Anwendung mit Piroxicam:</b>
Andere nichtsteroidale Antirheumatika	Verstärkung der Nebenwirkungen (Kombination nicht empfohlen)
Acetylsalicylsäure	Erhöhung des Risikos von Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (Kombination nicht empfohlen) Piroxicam beeinflusst die antithrombotische Wirkung von niedrig dosiertem Aspirin und kann somit die prophylaktische Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen von Aspirin beeinträchtigen.
Glukokortikoide	Erhöhung des Risikos von Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4)
Antikoagulanzen, Antithrombotika, Thrombozytenaggregationshemmer	Erhöhung des Risikos von Blutungen im Magen-Darm-Trakt (Kombination nicht empfohlen)
SSRI (selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer)	Erhöhung des Risikos von Blutungen im Magen-Darm-Trakt (Kombination nicht empfohlen)
Antihypertonika, einschließlich ACE-Hemmer, Angiotension-II-Antagonisten (AIIA), Betablocker und Diuretika	Abschwächung der Wirkung und Nierenschädigung möglich (auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten, Blutdruck kontrollieren)
Kaliumsparende Diuretika	Risiko von erhöhten Kaliumwerten im Blut
Herzglykoside	Erhöhung der Konzentration dieser Arzneimittel im Blut durch NSAR wurde beschrieben - wurde allerdings in einer Studie mit Piroxicam nicht beobachtet
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen, wenn eine Therapie mit Piroxicam eingeleitet, angepasst und abgesetzt wird.
Lithium	Erhöhung des Lithium-Blutspiegels möglich – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung empfohlen, wenn eine Therapie mit Piroxicam eingeleitet, angepasst und abgesetzt wird.
Probenecid, Sulfinpyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von Piroxicam
Methotrexat	Gabe von Piroxicam vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat kann zu einer verminderten Exkretion von Methotrexat und daher zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Nebenwirkungen dieser Substanz verstärken. Vorsicht ist geboten, insbesondere bei Patienten, die hohe Methotrexat-Dosen erhalten.
Cyclophosphamid, Vincaalkaloide	Gabe von Piroxicam vor oder nach der Behandlung mit diesen Arzneimitteln kann die Nebenwirkungen dieser Substanzen verstärken (Kombination ist zu vermeiden)

Ciclosporin	Verstärkung des Risikos für Magen-/Darmschäden, Schädigung der Nieren bzw. der Leber (Kombination vermeiden bzw. Piroxicam niedriger dosieren; Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Tacrolimus	Erhöhtes Risikos für eine Nierenschädigung möglich
Cimetidin	Verzögerung der Ausscheidung von Piroxicam mit Verstärkung der Nebenwirkungen
Colestyramin	Beschleunigung der Ausscheidung von Piroxicam
Arzneimittel mit hoher Proteinbindung	Verstärkung der (Neben)Wirkungen durch Verdrängung aus der Proteinbindung durch Piroxicam
Alkohol	Verschlechterung der Magenverträglichkeit (sollte vermieden werden)

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Benzylalkohol kann die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl in Tierversuchen keine teratogenen Effekte beobachtet wurden, darf Felden in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Falls NSAR im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden, können sie eine renale Dysfunktion beim Fetus verursachen, welche zu einer Reduktion des Volumens der Amnionflüssigkeit oder in schweren Fällen zu einem Oligohydramnion führen kann. Diese Effekte können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind üblicherweise reversibel. Bei schwangeren Frauen muss während der Behandlung mit NSAR das Volumen der Amnionflüssigkeit engmaschig kontrolliert werden.

Während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft sind andere Prostaglandinsynthesehemmer nur zu geben, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls ein NSAR von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;



- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten, verlängerten oder erschwerten Geburtsvorganges.

Daher sind Prostaglandinsynthesehemmer während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert und die Anwendung von Piroxicam während des dritten Trimenons der Schwangerschaft muss unbedingt vermieden werden.

#### Stillzeit

Der Wirkstoff Piroxicam und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Mangels klinischer Studien zur Unbedenklichkeit darf Felden in der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

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

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

Es wurden mit Piroxicam keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Falls zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel oder Sehstörungen auftreten, kann die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck, verminderte Fertilität bei Frauen und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung einiger NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen der Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (s. Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Eosinophilie, Leukopenie, Thrombozytopenie  
 Gelegentlich: Störungen der Blutbildung (Agranulozytose, Panzytopenie, Panmyelopathie)  
 Sehr selten: Die Dauer und Stärke von Blutungen kann durch Piroxicam verlängert bzw. verstärkt sein.  
 Nicht bekannt: aplastische Anämie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen)  
 Selten: Exazerbation von Kollagenosen, Serumkrankheit  
 Sehr selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit, Hyperglykämie  
 Gelegentlich: Hypoglykämie, Blutzuckerschwankungen  
 Nicht bekannt: Flüssigkeitsretention

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, anormale Träume, Depression, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Nervosität, Halluzinationen, Erregungs- und Verwirrungszustände

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit, Fieber, Vertigo  
 Gelegentlich: Parästhesien  
 Selten: Konvulsionen  
 Nicht bekannt: aseptische Meningitis

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Augenreizung, Augenschwellung, Sehstörungen (verschwommenes Sehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus.  
 Gelegentlich: Hörstörungen, Schwerhörigkeit

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie  
 Selten: Schock und seine Vorstadien, akute Herzschwäche  
 Sehr selten: Herzinfarkt

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie  
 Selten: Vaskulitis  
 Sehr selten: Mund- und Schleimhautblutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus, Dyspnoe, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Diarrhoe, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können
- Häufig: abdominale Beschwerden, Aufstoßen, Völlegefühl, Verdauungsstörungen, gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch, ulzerative Stomatitis, Gastritis, Verstärkung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4)
- Gelegentlich: Melaena, Hämatemesis, Ulzera mit schweren Blutungen, bis zur Perforation
- Sehr selten: Pankreatitis, Ösophagitis, Beschwerden im Unterbauch z.B. unspezifische, blutende, z.T auch ulzerierende Colitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen

#### Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig: cholestatisches Syndrom, Hepatitis
- Gelegentlich: Ikterus
- Sehr selten: toxisches Leberversagen
- Nicht bekannt: letale Hepatitis

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Hautausschlag, Pruritus, Schwitzen
- Gelegentlich: Lichtüberempfindlichkeit der Haut mit Juckreiz, Rötung und fleckigen bis blasigen Ausschlägen; allergisches Ödem
- Selten: Alopezie, Nagelablösung, Nagelwachstumsstörungen
- Sehr selten: schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom, TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
- Nicht bekannt: Angioödem, exfoliative Dermatitis, nicht-thrombozytopenische Purpura Schönlein-Henoch, Urtikaria

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: Ödeme, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Nierenversagen; Anstieg von Kreatinin, Nierenversagen, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, Azotämie, Dysurie, Pollakisurie, Polyurie, Hämaturie;
- Selten: akutes Nierenversagen
- Nicht bekannt: Glomerulonephritis

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Nicht bekannt: verminderte Fertilität bei Frauen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Ödem (zumeist Anschwellen der Knöchel)
- Gelegentlich: Gewichtsschwankungen, Unwohlsein, grippeartige Symptome (Kältegefühl, Muskelschmerzen)
- Nicht bekannt: lokale Reaktionen (brennendes Gefühl) oder Gewebeschädigung (Ausbildung steriler Abszesse, Nekrose des Fettgewebes) an der Injektionsstelle, vorübergehender Schmerz nach der Injektion

#### Untersuchungen

- Häufig: reversible Anstiege von BUN, Erhöhung der Transaminasespiegel im Serum, Anstieg der alkalischen Phosphatase
- Gelegentlich: reversible Erhöhungen des Kreatininwerts
- Nicht bekannt: Blutuntersuchung positiv für ANA, Rückgänge von Hämoglobin und Hämatokrit ohne offensichtliche gastrointestinale Blutungen

**Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie bei den möglichen Anzeichen von ernststen Nebenwirkungen sofort die Anwendung des Arzneimittels beenden und ärztlichen Rat einholen sollen.**

**Solche Symptome sind:**

- Magenbeschwerden, Sodbrennen oder Schmerzen im Bauch
- Erbrechen von Blut oder kaffeesatzartiges Erbrechen
- Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Urin
- Hautreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- erschwerte Atmung, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Schwellungen im Kopfbereich
- Gelbfärbung der Haut oder Augen
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit
- anhaltende Halsschmerzen, Wunden im Mund, Abgeschlagenheit oder Fieber
- Nasenbluten, Hautblutungen
- Schwellungen im Gesicht, an den Füßen oder den Beinen
- verminderte Harnausscheidung mit Schwellungen und Abgeschlagenheit
- starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit
- Schmerzen in der Brust
- Eintrübung des Bewusstseins

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome der Überdosierung

Im Vordergrund stehen gastrointestinale Reizerscheinungen, wie Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen sowie Schwindel, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Tinnitus, Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose. Im späteren Verlauf kommt es zu zentraler Dämpfung, Hyperpyrexie, respiratorischer und metabolischer Azidose, toxischem Kreislaufversagen, Störungen der Nierenfunktion (Hämaturie, Proteinurie, akutes Nierenversagen) sowie der Leber (Hypoprothrombinämie);

Hirn- und Lungenödem, gesteigerter Krampfbereitschaft und Koma. Bei Kindern ist eine Hypoglykämie möglich.

### Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die lange Halbwertszeit von Piroxicam ist zu berücksichtigen. Aufgrund von Tierversuchen ist anzunehmen, dass durch die Gabe von Antazida und Aktivkohle die Ausscheidung von Piroxicam beschleunigt werden kann.

- Primäre Giftelimination (vorsichtige Magenspülung);
- Überwachung des Säure-Basen-Haushalts;
- Elektrolytausgleich, Glukosekorrektur;
- intensivmedizinische Betreuung (Beatmung, Flüssigkeitszufuhr);
- Beschleunigung der Ausscheidung (alkalisierte, forcierte Diurese);
- Gaben von Diazepam bei Krämpfen;

- Verabreichung von Tierkohle (ausschließlich bei Patienten, die bei Bewusstsein sind!) kann die Resorption und Reabsorption von Piroxicam und somit die Gesamtmenge des Wirkstoffes reduzieren.

Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, dürfte eine Hämodialyse zur Beschleunigung der Elimination aufgrund der starken Proteinbindung von Piroxicam nicht zielführend sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame  
ATC-Code M01AC01

Piroxicam ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum aus der Gruppe der Oxicame, deren Wirkungsweise vorwiegend auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht. Außerdem hemmt Piroxicam die Zellmigration von Monozyten und polymorphkernigen Leukozyten, die Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus aktivierten Leukozyten und von knorpeldestruierenden lysosomalen Enzymen. Aufgrund von in vitro Untersuchungen bleibt der Knorpelmetabolismus unbeeinflusst. Piroxicam wirkt antiinflammatorisch, analgetisch und antipyretisch.

Zur Wirksamkeit bei Kindern (ab dem vollendeten 6. Lebensjahr) mit chronischer juveniler Polyarthrit gibt es limitierte Daten aus kontrollierten Studien. Diese (orale) Dosierung war daraufhin empfohlen (entspricht 0,33 bis 0,625 mg/kg KG):

Körpergewicht in kg	Tagesdosis in mg
16 - 25	10
26 - 45	15
über 45	20

Siehe auch Abschnitt 5.2.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption, Verteilung

Piroxicam verteilt sich nach i.m.-Applikation rasch im Körper, so dass bei wiederholter Verabreichung anfangs höhere Blutspiegel und zu früheren Zeiten erreicht werden als nach oraler Gabe.

Die Serumhalbwertszeit beträgt ungefähr 50 (30-60) Stunden. Piroxicam ist zu ca. 99% an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation, Elimination

Piroxicam wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert und vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Metabolisierung von Piroxicam erfolgt hauptsächlich über Cytochrom P450 CYP 2C9 in der Leber.

Bei Patienten, für die anhand ihrer Anamnese oder vorhergehender Erfahrungen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie schlechte CYP2C9 Metabolisierer sind, sollte Piroxicam mit Vorsicht angewendet werden, da sich aufgrund der verminderten metabolischen Clearance abnormal hohe Plasmaspiegel ergeben könnten(siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakogenetik

Die CYP2C9 Aktivität ist bei Personen mit genetischen Polymorphismen, wie den CYP2C9 \* 2 und \* 3 CYP2C9 Polymorphismen reduziert. Limitierte Daten aus zwei publizierten Studien zeigten, dass Probanden mit heterozygoten CYP2C9 \*1/\*2 (n = 9), heterozygoten CYP2C9 \*1/\*3 (n = 9) und

homozygoten CYP2C9 \*3/\*3 (n = 1) Genotypen um 1,7- bzw. 1,7-5,3-fach höhere systemische Piroxicam Level, als jene Probanden mit CYP2C9 \*1/\*1 (n = 17, genotypisch normale Metabolisierer), nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis, zeigten. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten von Piroxicam für Patienten mit CYP2C9 \*1/\*3 (n = 9) und CYP2C9 \*3/\*3 (n = 1) Genotypen waren um das 1,7- 8,8-fache höher als bei Personen mit CYP2C9 \*1/\*1 (n = 17). Es wird vermutet, dass die Häufigkeit der homozygoten \*3/\*3-Genotypen bei 0% bis 5,7% in verschiedenen ethnischen Gruppen liegt.

Bei Leberinsuffizienz ist mit erhöhten Plasmaspiegeln von Piroxicam zu rechnen.

Eine Studie zur Pharmakokinetik einer löslichen oralen Darreichungsform von Felden im Alter zwischen 3 und 16 Jahren ergab bereits bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht bei diesen Patienten deutlich höhere mittlere Plasmaspiegel (2,33–3,54 µg/ml) als nach einer Einzeldosis von 20 mg bei Erwachsenen zu erwarten wäre. Deshalb wird nun - nach der Herabsetzung der Tagesmaximaldosis für Erwachsene von 40 mg auf 20 mg die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wegen des Mangels neuer Pharmakokinetikdaten nicht mehr empfohlen. Die Kontraindikation in dieser Altersgruppe ergibt sich dann zusätzlich daraus, dass mit der gegebenen Darreichungsform nicht gewichtsbezogen dosiert werden kann.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die chronische Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies untersucht. In toxischen Bereichen, die je nach Anwendungsdauer und Tierart bei 1 mg/kg/KG bzw. 10 mg/kg/KG lagen, traten Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt sowie Veränderungen im Blutbild auf. In hohen Dosisbereichen wurden bei allen Versuchstierspezies Nierenschädigungen festgestellt.

In Studien zum tumorerzeugenden Potential an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf tumorerzeugende Effekte gefunden.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Embryotoxikologische Studien wurden an zwei Tierarten (Ratte, Kaninchen) mit Dosierungen bis zu 10 mg/kg bzw. 70 mg/kg durchgeführt. Bis in den maternal-toxischen Dosisbereich ergaben sich keine Hinweise auf teratogene und sonstige embryotoxische Effekte. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Piroxicam verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol, Ethanol absolut, Nicotinamid als Lösungsvermittler in Propylenglykol, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid, konzentrierte Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Lösung zur intramuskulären Injektion darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasampullen Glastyp I

3 x 1 ml und 5 x 1 ml

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18967

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Mai 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. November 2014

### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten