

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Piroxicam.

Sonstiger Bestandteil: Ethanol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Sofern ein NSAR (nicht-steroidales Antirheumatikum) 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).

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

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

Die empfohlene Tageshöchst-dosis beträgt 20 mg.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird. Wirksamkeit und Verträglichkeit sollten innerhalb von 14 Tagen überprüft werden. Falls eine weitere Behandlung notwendig ist, sollte diese engmaschig überwacht werden.

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

#### Dosierung

Erwachsene: Die Behandlung mit *Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung* sollte als einmalige Injektionsbehandlung erfolgen. Wenn eine weitere Therapie notwendig erscheint, sollte diese mit oralen Darreichungsformen oder mit Zäpfchen durchgeführt werden. Dabei darf auch am Tage der Injektion die Gesamtdosis von 20 mg Piroxicam nicht überschritten werden.

#### Art der Anwendung

*Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung* wird tief intraglutäal injiziert. Wegen

des möglichen Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen bis hin zum Schock sollte unter Bereithaltung eines funktionstüchtigen Notfallbestecks eine Beobachtungszeit von mindestens 1 Stunde nach Injektion von *Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung* eingehalten werden. Der Patient ist über den Sinn dieser Maßnahme aufzuklären.

#### Dauer der Anwendung

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme/Anwendung von Piroxicam über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

### 4.3 Gegenanzeigen

- 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 COX-2-selektiven NSAR und Acetylsalicylsäure in analgetisch wirkenden Dosen.
- Anwendung in Kombination mit Antikoagulanzen.
- Alle Arten schwerwiegender (allergischer) Reaktionen auf Arzneimittel in der Anamnese, vor allem Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxisch epidermale Nekrolyse.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Hautreaktionen (ungeachtet des Schweregrads) auf Piroxicam, andere NSAR oder andere Arzneimittel in der Vergangenheit.
- Überempfindlichkeit gegen andere Oxidant-Verbindungen oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Herzinsuffizienz.
- Cerebrovasculäre oder andere aktive Blutungen.
- Ungeklärte Blutbildungs- oder Blutgerinnungsstörungen.
- Schwangerschaft im letzten Drittel.
- Kinder und Jugendliche.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

*Piroxicam-ratiopharm® 20 mg Injektionslösung* ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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 Wirkun-

gen, 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. Daten aus Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass Piroxicam im Vergleich zu anderen NSAR mit einem hohen Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Toxizität verbunden sein könnte.

Piroxicam sollte bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren für schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und nachstehend).

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

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.

Bei Patienten, die gleichzeitig orale Corticosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Thrombozytenaggregationshemmer wie niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5). 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.

#### Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und

Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Piroxicam berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Piroxicam beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Piroxicam darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Piroxicam behandelt werden.

Schwere Hautreaktionen einschließlich exfoliativer Dermatitis, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf, wurden sehr selten mit der Anwendung von NSAR in Verbindung gebracht (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 Oxicaeme gehörende NSAR.

#### **Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen**

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Es gibt zu wenige Daten, um ein solches Risiko für Piroxicam auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kongestiver Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Piroxicam nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

#### **Sonstige Hinweise**

**Piroxicam-ratiopharm®** sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrien

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- vor operativen Eingriffen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- 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

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Piroxicam muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Piroxicam kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Piroxicam ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Die Injektionslösung ist nur angezeigt, wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt benötigt wird oder eine Einnahme bzw. Gabe als Zäpfchen nicht möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel auch nur als einmalige Injektion zur Therapieeinleitung erfolgen.

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält 15,6 Vol.-% Alkohol.

Jede Dosis enthält 0,126 g Ethanol (Alkohol). Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

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

##### **Andere NSAR einschließlich Salicylate**

Wie bei anderen NSAR muss eine Anwendung von Piroxicam in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR einschließlich anderer Darreichungsformen von Piroxicam vermieden werden, da keine ausreichenden Daten für eine verbesserte Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zur Therapie mit Piroxicam alleine vorliegen; außerdem erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4). Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass eine gleichzeitige Anwendung von Piroxicam und Acetylsalicylsäure die Plasmakonzentrationen von Piroxicam auf etwa 80 % der üblichen Werte reduziert.

##### **Glucocorticoide**

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Antikoagulanzen**

NSAR einschließlich Piroxicam können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken. Eine Anwendung von Piroxicam in Kombination mit Antikoagulanzen wie Warfarin ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Piroxicam und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

##### **Antihypertonika**

Piroxicam kann die Wirkung von Antihypertonika abschwächen.

##### **Phenytoin und Lithium**

Die gleichzeitige Anwendung von Piroxicam und Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle des Serum-Phenytoin-Spiegels wird empfohlen.

#### **Methotrexat**

Die Gabe von Piroxicam innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

#### **Ciclosporin**

Nicht-steroidale Antirheumatika (wie Piroxicam) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

#### **Phenobarbital**

Die gleichzeitige Einnahme von Phenobarbital führt zu einer Erniedrigung der Konzentration von Piroxicam im Blutserum und damit zu einer verminderten Wirkung.

#### **Probenecid und Cimetidin**

Die gleichzeitige Einnahme von Probenecid oder von Cimetidin kann zu einer Erhöhung der Konzentration von Piroxicam im Blutserum und damit zu einer Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen führen.

#### **Sulfonylharnstoffe**

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von anderen NSAR berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

#### **Alkohol**

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers 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 Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Piroxicam nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Piroxicam von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandin-Synthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
- und 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 oder verlängerten Geburtsvorganges

Daher ist Piroxicam während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

#### **Stillzeit**

Piroxicam geht in die Muttermilch über. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte nach Möglichkeit vermieden 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, sollte das Absetzen von Piroxicam in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Piroxicam zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	(≥ 1/10)
<b>Häufig</b>	(≥ 1/100 bis < 1/10)
<b>Gelegentlich</b>	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
<b>Selten</b>	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<b>Sehr selten</b>	(< 1/10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(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. Pep-

tische Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, 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.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulcera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (siehe 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 nicht-steroidalen Antirheumatika. Wenn während der Anwendung von Piroxicam Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

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

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Pancytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Die Dauer und Stärke von Blutungen kann bei Piroxicam verlängert bzw. verstärkt sein.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: Urtikaria, allergisches Ödem. Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Piroxicam nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Piroxicam nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.



#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Zentralknervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit.  
Sehr selten: Krämpfe

#### **Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Sehstörungen

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

Häufig: Tinnitus

#### **Herzerkrankungen**

Sehr selten: Kreislaufüberlastung

#### **Gefäßerkrankungen**

Sehr selten: Hypertonie, Vasculitis

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, ebenso wie geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, abdominale Schmerzen, Inappetenz sowie gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Gelegentlich: Gastritis, Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall.

Sehr selten: Ulcerative Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitis), Verstärkung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn, Obstipation, Pankreatitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Melaena oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, cholestatisches Syndrom, Hepatitis. Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Hautausschlag

Gelegentlich: Photosensibilisierung

Sehr selten: Alopezie, Nagelwachstumsstörungen, Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Purpura (auch allergische Purpura), Mund- und Schleimhautblutungen, und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4).

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

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können. Nephrotisches Syndrom. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden. Verminderung der Harnausscheidung, Ödeme, allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten oder Verschlechterung dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

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

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Bei intramuskulärer Anwendung kann es an der Injektionsstelle häufig zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder steriler Abszessbildung kommen.

#### **Untersuchungen**

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen, alkalischen Phosphatase und Blutharnstoffgehaltes.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

#### **Symptome einer Überdosierung**

Neben gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Blutungen) und zentralnervösen Störungen (Verwirrtheit, Übererregbarkeit, Hyperventilation, gesteigerte Krampfbereitschaft) bis hin zum Koma sind Störungen der Nierenfunktion (Hämaturie, Proteinurie, akutes Nierenversagen) sowie der Leber (Hypoprothrombinämie) möglich.

#### **Therapie einer Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidales Analgetikum/Antiphlogistikum  
ATC-Code: M01AC01

Piroxicam ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthese-Hemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Piroxicam entzündlich bedingte Schmerzen und Schwellungen. Ferner hemmt Piroxicam die ADP-induzierte Plättchenaggregation.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Applikation wird Piroxicam zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Duodenum resorbiert.

Nach rektaler Anwendung werden maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 5–6 Stunden erreicht, während maximale Plasmaspiegel nach oraler Gabe schon nach ca. 2–3 Stunden erreicht werden. Nach 6–10 Stunden kommt es erneut zum Anstieg des Plasmaspiegels, der wahrscheinlich durch einen enterohepatischen Kreislauf bedingt ist. Die Plasmaproteinbindung liegt etwa bei

98 %. Das Verteilungsvolumen liegt bei 0,12–0,14 l/kg KG.

Die täglich wiederholte Einnahme der üblichen Tagesdosis von 20 mg Piroxicam führt im Allgemeinen nach 5–10 Tagen zu einem Steady state mit einem Plasmaspiegel von 3–7 µg/ml.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30–60, im Mittel ca. 50 Stunden. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung des Pyridinrings, Konjugation an Glucuronsäure) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite hauptsächlich renal, aber auch biliär eliminiert. Nur ca. 2–5 % Piroxicam werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### **Akute Toxizität**

Die Prüfung auf akute Toxizität an verschiedenen Tierspezies hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. (Vergiftungssymptome beim Menschen siehe Abschnitt 4.9).

#### **Chronische Toxizität**

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 Ulcerationen im Gastrointestinaltrakt sowie Veränderungen im Blutbild auf. In hohen Dosisbereichen wurden bei allen Versuchstierspezies Nierenschädigungen festgestellt.

#### **Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

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.

#### **Reproduktionstoxizität**

Embryotoxikologische Studien wurden an 2 Tierarten (Ratte, Kaninchen) mit Dosierungen bis zu 10 mg/kg bzw. 70 mg/kg durchgeführt. Bis in den maternaltoxischen 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**

Ethanol, Propylenglycol, Nicotinamid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

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

Die Ampulle(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

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

Packung mit 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung

Großpackung\* mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung  
Großpackung\* mit 30 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung  
Großpackung\* mit 150 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung  
Großpackung\* mit 500 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

\* zur Anwendung bei mehr als einem Patienten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

6362849.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11. Februar 1999  
Datum der Verlängerung der Zulassung:  
03. August 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt