

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melixin 15mg Tableta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta contiene:

Meloxicam.....15mg

Excipientes c.s.p.....1 tableta

Excipiente con efecto conocido:

Cada tableta contiene 200.20 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento sintomático de corta duración de las crisis agudas de osteoartritis.
- Tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

Melixin está indicado en adultos y niños de 16 años de edad y mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis total diaria debe administrarse en una sola toma.

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente así como la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

- Crisis agudas de osteoartritis: 7,5 mg/día (una tableta de 7,5 mg).

Si es necesario, en caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (1 tableta de 15mg).

- Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (1 tableta) (ver también sección "Poblaciones especiales" abajo).

De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7,5 mg/ día (una tableta de 7,5 mg).

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/ día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2.):

La dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante en pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg al día. (Ver también secciones 4.2 "Pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas" y 4.4).

Pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 4.4)

En los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas, por ej. Con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, el tratamiento se debe empezar con una dosis de 7,5 mg al día.

Insuficiencia renal (ver sección 5.2)

Este medicamento está contraindicado en fallo renal grave no dializado (ver sección 4.3).

En pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, la dosis no deberá rebasar los 7,5 mg diarios.

No se requiere de una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de la creatinina superior a 25 ml/min).

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (para pacientes con alteración grave de la función hepática, ver sección 4.3).

Población pediátrica:

Meloxicam está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas de Meloxicam deben tomarse con agua u otro líquido, junto con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6 "Fertilidad, embarazo y lactancia");
- niños y adolescentes menores de 16 años;
- hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico. No debe administrarse meloxicam a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, angioedema o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE;
- antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionados con un tratamiento previo con AINE;
- úlcera péptica/hemorragia activa o antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente (dos o más episodios distintos confirmados de úlcera o hemorragia);
- insuficiencia hepática grave;
- insuficiencia renal grave no dializada;
- hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos;
- insuficiencia cardíaca grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y ver abajo riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

En caso que el efecto terapéutico sea insuficiente, no se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento, ya que esto puede aumentar la toxicidad sin estar demostrada la ventaja terapéutica. Debe evitarse el uso concomitante de meloxicam con otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2.

Meloxicam no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieran un alivio del dolor agudo. En ausencia de mejora tras algunos días, debe reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento.

Deben buscarse antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes del tratamiento con meloxicam. Se buscará sistemáticamente la posible aparición de una recidiva en los pacientes tratados con meloxicam y con este tipo de antecedentes.

Efectos gastrointestinales:

Se han descrito casos de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de trastornos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben empezar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Para estos pacientes se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo cuando son personas de edad avanzada, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragias gastrointestinales), particularmente en las primeras etapas del tratamiento.

En pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como heparina administrada en geriatría o a dosis curativa, anticoagulantes como

la warfarina, otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o ≥ 3 g como cantidad total diaria, la combinación con meloxicam no está recomendada (ver sección 4.5).

Debe interrumpirse el tratamiento en los casos en que se produzca hemorragia o úlcera gastrointestinal en pacientes tratados con meloxicam.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que pueden exacerbar estas situaciones (ver sección 4.8 - reacciones adversas).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren monitorización y consejo adecuado ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs. Se recomienda una monitorización clínica de la presión arterial en pacientes de riesgo antes de iniciar el tratamiento con meloxicam y especialmente durante el inicio del mismo.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE incluyendo meloxicam (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo), podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (p.ej. infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir este riesgo con meloxicam.

Pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, solamente deben tratarse con meloxicam después de una cuidadosa consideración. Idéntica consideración debe tenerse antes de iniciar un tratamiento de mayor duración en pacientes con factores de riesgo para sufrir enfermedades cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumar).

Reacciones cutáneas:

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de meloxicam.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con meloxicam debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de meloxicam, éste no debe ser usado de nuevo en el paciente.

Parámetros de la función hepática y renal

Como con la mayor parte de los AINE, se han observado ocasionalmente incrementos en los niveles de las transaminasas séricas, incrementos en la bilirrubina sérica u otros parámetros hepáticos así como incrementos en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre y otras alteraciones de laboratorio. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones transitorias y leves. Si alguna anomalía resulta ser significativa o persistente, conviene interrumpir la administración de meloxicam y realizar las pruebas necesarias.

Insuficiencia renal funcional

Los AINE, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir insuficiencia renal funcional por una disminución de la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosis-dependiente.

Al principio del tratamiento, o tras un aumento de la dosis, se recomienda controlar la función renal incluyendo el volumen de diuresis en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Pacientes de edad avanzada.
- Tratamientos concomitantes con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Hipovolemia (de cualquier causa).
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

- Insuficiencia renal.
- Síndrome nefrótico.
- Nefropatía lúpica.
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥10)

En casos excepcionales, los AINE pueden ser la causa de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de meloxicam en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis no deberá superar 7,5 mg. No es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (p. ej. pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua:

Los AINE pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además, puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo de los fármacos antihipertensivos (ver sección 4.5). En consecuencia, se pueden desencadenar o exacerbar las condiciones de edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes susceptibles. Por ello, en pacientes de riesgo será necesaria la monitorización clínica (ver secciones 4.2 y 4.3).

Hiperpotasemia:

La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante que aumente la potasemia (ver sección 4.5.). En estos casos, debe realizarse una monitorización regular de los niveles de potasio.

Combinación con pemetrexed:

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que reciben pemetrexed, la administración de meloxicam se debe parar como mínimo durante 5 días antes y 2 días después al día de la administración de pemetrexed (ver sección 4.5).

Otras advertencias y precauciones:

A menudo, los efectos indeseables son peor tolerados por las personas de edad avanzada, delicadas o debilitadas, quienes deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINE, es preciso extremar la prudencia en las personas de edad avanzada, cuya función renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas. Las personas de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

Meloxicam, como cualquier otro AINE puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso de meloxicam puede afectar la fertilidad femenina y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir, o sometidas a pruebas de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver sección 4.6)

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Riesgos derivados de la hiperpotasiemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos pueden producir hiperpotasiemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), receptores antagonistas de la angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim.

La aparición de hiperpotasiemia puede depender de si hay factores asociados.

El riesgo se incrementa cuando los medicamentos previamente mencionados se administran conjuntamente con meloxicam.

Interacciones Farmacodinámicas:

Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y ácido acetilsalicílico:

No se recomienda la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o ≥ 3 g como cantidad total diaria (ver sección 4.4).

Corticosteroides (p.ej. Glucocorticoides)

El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido al riesgo aumentado de sufrir hemorragias o úlceras gastrointestinales.

Anticoagulantes o heparina

Existe un riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.4). No se recomienda el uso simultáneo de AINE y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas (ver sección 4.4).

En el resto de casos que se use heparina (p. ej. dosis preventivas), se requiere precaución debido al riesgo aumentado de hemorragia.

Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:

Riesgo aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida) la coadministración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina-II y agentes que inhiben la cicloxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Se recomienda una hidratación adecuada de los pacientes así como una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y periódicamente a lo largo del mismo (ver también sección 4.4).

Otros fármacos antihipertensivos (p.ej. β -bloqueantes)

En cuanto a este último, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (p.ej. ciclosporina, tacrolimus)

Los AINE pueden potenciar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina a través de efectos mediados por las prostaglandinas renales. Durante el tratamiento asociado se debe medir la función renal. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Deferasirox

La administración concomitante de meloxicam y deferasirox puede incrementar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. La combinación de ambos productos se ha de realizar con precaución.

Interacciones Farmacocinéticas: Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otros medicamentos

Litio

Se ha demostrado que los AINE incrementan los niveles de litio en sangre (mediante la disminución de la excreción renal de litio) que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE (ver sección 4.4). Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con Meloxicam, en caso que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato

Los AINE pueden reducir la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINE en

pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) (ver sección 4.4.) También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINE en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal. Deberá tenerse especial precaución en caso de tomar AINE junto con metotrexato dentro de los tres días ya que puede aumentar el nivel plasmático del metotrexato causando un aumento de la toxicidad. Aunque la farmacocinética del metotrexato (a la dosis de 15 mg/ semana) no se ve relevantemente afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam, deberá considerarse que la toxicidad hematológica del metotrexato puede verse aumentada por el tratamiento con AINE (ver arriba). (Ver sección 4.8).

Pemetrexed:

Para el uso concomitante de meloxicam y pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min, la administración de meloxicam se debe parar 5 días antes y 2 días después al día de administración de pemetrexed. Si la combinación de meloxicam con pemetrexed es necesaria, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, especialmente la mielosupresión y las reacciones adversas gastrointestinales. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 45 ml/min) no se recomienda la administración concomitante de meloxicam con pemetrexed. En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 80 ml/min), la dosis de meloxicam de 15 mg puede disminuir la eliminación de pemetrexed y, consecuentemente, aumentar la aparición de efectos adversos de pemetrexed. Así pues, se debe tener precaución al administrar conjuntamente meloxicam 15 mg con pemetrexed en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 80 ml/min).

Interacciones Farmacocinéticas: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética del meloxicam

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam interrumpiendo la circulación enterohepática por lo que el aclaramiento de meloxicam aumenta en un 50 % y la vida media desciende a 13 ± 3 horas. Se trata de una interacción clínicamente significativa.

Interacciones Farmacocinéticas: Efectos de la combinación de meloxicam con otros medicamentos en la farmacocinética

Antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida)

Meloxicam se elimina casi totalmente mediante metabolismo hepático, aproximadamente dos tercios del cual está mediado por las enzimas del citocromo (CYP) P450 (ruta mayoritaria CYP 2C9 y ruta minoritaria CYP3A4) y un tercio por otras vías, como la oxidación por peroxidasa. La posibilidad de una interacción farmacocinética se debe tener en cuenta cuando se administra simultáneamente meloxicam con otros fármacos que inhiben, o que son metabolizados por, CYP 2C9 y/o CYP3A4. Se pueden esperar interacciones vía CYP2C9 en combinación con medicamentos como antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida), lo cual puede llevar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos y de meloxicam. Los pacientes que toman conjuntamente meloxicam con sulfonilureas o nateglinida se deben monitorizar cuidadosamente para la hipoglucemia.

No se han detectado interacciones farmacocinéticas medicamentosas relevantes respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina con meloxicam.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en estadios tempranos del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado producir un aumento en las pérdidas pre- y post-implantación y en la letalidad embrionaria.

Adicionalmente, se ha notificado un aumento de las incidencias de malformaciones varias, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No se debe administrar meloxicam durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si la mujer usa meloxicam mientras intenta quedarse embarazada o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis.

Y la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Aunque no existe experiencia específica con meloxicam en humanos, se sabe que los AINE pasan a la leche materna. Se ha encontrado meloxicam en la leche de animales lactantes. Por lo tanto, no se recomienda la administración en mujeres durante la lactancia materna.

Fertilidad

El uso de meloxicam, al igual que ocurre con cualquier fármaco inhibidor de la síntesis de cicloxigenasa/prostaglandinas, puede afectar la fertilidad femenina y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas comunicadas, al fármaco, es probable que meloxicam tenga una influencia insignificante o nula sobre tales efectos. Sin embargo, se recomienda abstenerse de conducir y utilizar maquinaria en caso de que aparezcan trastornos visuales incluyendo visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central.

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción General

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca asociados al tratamiento con AINEs

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, particularmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han descrito casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4- Advertencias y precauciones especiales de empleo) después de la administración. Con menor frecuencia, se ha observado gastritis.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 ensayos clínicos, con una duración de tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban incluidos 15.197 pacientes los cuales han sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 ó 15 mg de meloxicam en tabletas durante un periodo de hasta un año.

Se han incluido reacciones adversas a medicamentos descritas como consecuencia de los informes recibidos durante la comercialización del producto.

Las reacciones adversas han sido clasificadas por frecuencias utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia

Raros: Recuento celular sanguíneo alterado (incluyendo diferencias en el recuento de los glóbulos blancos) leucopenia, trombocitopenia. Se han descrito casos muy raros de agranulocitosis (ver sección c).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas distintas a las reacciones anafilácticas o anafilactoides

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

Raros: Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas

Frecuencia no conocida: Estados de confusión, desorientación

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefaleas

Poco frecuentes: Mareo, somnolencia

Trastornos oculares

Raros: Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa; conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: Vértigo

Raros: Acúfenos

Trastornos cardiacos

Raros: Palpitaciones

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca asociada al tratamiento con AINE.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial (ver sección 4.4), sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Asma en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a otros AINE

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Poco frecuentes: Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructos

Raros: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis

Muy raros: Perforación gastrointestinal

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Las hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales pueden, en ocasiones, ser graves y potencialmente mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Alteración de la función hepática (p. ej. Aumento de transaminasas o bilirrubina)

Muy raros: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, exantema

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria

Muy raros: Dermatitis vesicular, eritema multiforme

Frecuencia no conocida: Reacción de fotosensibilidad

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasiemia, (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 4.5), alteración en las pruebas de la función renal (aumento de la creatinina sérica y/o urea sérica)

Muy raros: Insuficiencia renal aguda especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Infertilidad femenina, ovulación retardada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores

c) Información sobre reacciones adversas graves de carácter individual y/o de aparición frecuente

Se han notificado casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 4.5).

d) Reacciones adversas que todavía no se han observado en este producto pero que en general se pueden atribuir a otros compuestos de esta clase

Lesión renal orgánica que suele provocar insuficiencia renal aguda: se han descrito casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas debidos a una sobredosis aguda por AINE normalmente se reducen a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales son generalmente reversibles con tratamiento de soporte. Puede producirse hemorragia gastrointestinal. Una intoxicación grave puede producir hipertensión, fallo renal agudo insuficiencia hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y parada cardíaca. Se han observado reacciones anafilactoides con la administración terapéutica de AINE, y pueden ocurrir después de una sobredosis. Debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte a los pacientes tras una sobredosis por AINE. En un estudio clínico se demostró la eliminación acelerada de meloxicam al administrar 4 g de colestiramina por vía oral tres veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos: Oxicams, Código ATC: M01AC06

Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los oxicam, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

Se ha demostrado la actividad antiinflamatoria de meloxicam en los modelos clásicos de inflamación. Como con otros AINE, sigue sin conocerse su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, existe como mínimo un mecanismo de acción común a todos los AINE (incluyendo meloxicam): inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Meloxicam se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, tal y como refleja una elevada biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 90% después de la administración oral. Tabletas, suspensión oral y cápsulas han mostrado ser bioequivalentes.

Después de la administración de una única dosis de meloxicam, las concentraciones plasmáticas máximas medianas se alcanzan en 2 horas para la suspensión y en 5-6 horas para las formas orales sólidas (cápsulas y tabletas).

Con dosis múltiples, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el término de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas medias con fluctuaciones relativamente pequeñas en los picos en el rango entre 0,4 – 1,0 µg /ml para dosis de 7,5 mg y 0,8 – 2,0 µg/ml para dosis de 15 mg, respectivamente (C_{min} y $C_{máx}$ en estado estacionario, correspondientemente). Las concentraciones plasmáticas máximas medias de meloxicam en estado estacionario, se alcanzan en 5 a 6 horas para las tabletas, cápsulas y para la suspensión oral respectivamente. La absorción de meloxicam, después de la administración oral, no se altera con la ingestión concomitante de alimento o el uso de antiácidos inorgánicos.

Distribución

Meloxicam se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (99 %). Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones de aproximadamente la mitad de las del plasma.

El volumen de distribución es bajo, es decir, aproximadamente 11 l después de la administración i.m o i.v. y muestra una variación interindividual del orden del 7-20%. El volumen de distribución

después de la administración de dosis múltiples de meloxicam (7,5 a 15 mg) por vía oral es de unos 16 l con coeficientes de variación del 11 al 32%.

Biotransformación

Meloxicam experimenta una extensiva biotransformación hepática. Se identificaron cuatro metabolitos distintos del meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito principal, el 5'-carboximeloxicam (60 % de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9 % de la dosis). Estudios in vitro sugieren que el CYP 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con menor contribución de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de la formación de los otros dos metabolitos, que representan un 16 % y un 4 % de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación

Meloxicam se excreta predominantemente en forma de sus metabolitos en igual grado en la orina y en las heces. Menos del 5 % de la dosis diaria se elimina en forma inalterada en las heces, mientras que solo restos del fármaco inicial se excretan en orina.

La semivida de eliminación media varía entre 13 y 25 horas, después de la administración oral, i.m. e i.v. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 7-12 ml/min después de dosis únicas administradas por vía oral, intravenosa o rectal.

Linealidad/ No linealidad

Meloxicam muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica de 7,5-15 mg después de la administración oral o intramuscular.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tiene un efecto sustancial en la farmacocinética de meloxicam. Los sujetos con insuficiencia renal moderada tuvieron un aclaramiento total del fármaco significativamente mayor. En pacientes con fallo renal terminal se observó una unión a proteínas reducida. En el fallo renal terminal, el incremento del volumen de distribución, puede resultar en un aumento de las concentraciones de meloxicam libre (ver secciones 4.2 y 4.3).

Personas de edad avanzada:

Sujetos varones de edad avanzada mostraron parámetros farmacocinéticos medios similares comparado con los de sujetos varones jóvenes. Pacientes ancianas mostraron valores AUC mayores y semividas de eliminación más largas comparadas con aquellos de sujetos jóvenes de ambos sexos.

El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en las personas de edad avanzada fue ligeramente más bajo que el descrito en sujetos jóvenes (ver sección 4.2.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de los estudios preclínicos, el perfil toxicológico de meloxicam ha resultado ser idéntico al de los AINE: ulceraciones y erosiones gastrointestinales, necrosis de las papilas renales con dosis altas durante la administración crónica en dos especies animales.

Estudios por vía oral sobre la reproducción en ratas han mostrado una disminución de las ovulaciones e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las resorciones) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/kg/día y superiores. Los estudios sobre la toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad con dosis orales de hasta 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis afectados excedieron la dosis clínica (7,5-15 mg) en un factor de 10 a 5 veces sobre una dosis de mg/kg (individuo de 75 kg). Se han observado efectos fetotóxicos al término de la gestación, efectos que son comunes a todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Los estudios preclínicos indican que meloxicam se puede encontrar en la leche de animales lactantes. No se ha puesto de manifiesto ningún efecto mutágeno, ni in vitro ni in vivo. En la rata y en el ratón no se ha observado ningún riesgo carcinogénico con dosis muy superiores a las utilizadas habitualmente en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidratada para comprensión directa, celulosa microcristalina (grado 200), sodio lauril sulfato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartulina foldcote x 2, 30 y 100 tabletas en envase blíster de PVC ámbar/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INTIPHARMA S.A.C

RUC 20428837780

Calle Bolívar 270 Of. 701, Miraflores

Lima-Perú

Responsable de la fabricación

Laboratorios Portugal S.R.L

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020