INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA	ENERO DE 2007	

INFORME DE FARMACOLOGÍA

1.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo de las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, cuando no son adecuadas las vías oral o rectal. Analgésico antiinflamatorio.

1.2 Posología y forma de administración: Vía intramuscular

Adultos: Una inyección de 15 mg, una vez al día
NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.

El tratamiento normalmente se debe limitar a una inyección única para el inicio del tratamiento, con una duración máxima de 2 a 3 días en casos excepcionales justificados (es decir, cuando no es posible aplicar las vías oral o rectal). Debido a que los riesgos de meloxicam pueden aumentar con la dosis y el tiempo de exposición, debe utilizarse la dosis diaria efectiva más baja y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente así como la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Poblaciones especiales

Ancianos y pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver epígrafe 2.2): La dosis recomendada en los ancianos es de 7,5 mg /día. Los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas deben comenzar el tratamiento con 7,5 mg/día (media ampolla de 1,5 ml) (ver epígrafe 1.4).

Disfunciones renales (ver epígrafe 2.2):

En los pacientes dializados con insuficiencia renal grave la posología no deberá rebasar los 7,5 mg diarios (media ampolla de 1,5 ml).

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con disfunción renal de leve a moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min). (Para pacientes con fallo renal grave no dializado, ver epígrafe 1.3).

Disfunciones hepáticas (ver epígrafe 2.2):

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada. (Para pacientes con alteración grave de la función hepática, ver epígrafe 1.3).

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p data-bbox="348 293 513 319">GENFAR S.A</p> <p data-bbox="295 342 566 368">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p data-bbox="756 293 971 319">ENERO DE 2007</p>	

Niños:

MELOXICAM Genfar no debe administrarse a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Las inyecciones deben administrarse lentamente por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo de la nalga usando una técnica aséptica estricta. En caso de administración repetida, es recomendable alternar el lado izquierdo y el derecho. Antes de la inyección, es importante comprobar que la punta de la aguja no se encuentra dentro de un vaso sanguíneo.

En caso de dolor agudo durante la inyección, debe interrumpirse la administración inmediatamente.

En caso de prótesis de cadera, la inyección debe administrarse en el otro lado.

1.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

Embarazo y lactancia (ver epígrafe 1.6 Embarazo y lactancia).

Hipersensibilidad al meloxicam o a cualquiera de los excipientes o hipersensibilidad a sustancias con una acción similar, p. ej., AINEs, ácido acetilsalicílico. El meloxicam no debe administrarse a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs;

Úlcera gastrointestinal activa o antecedentes de enfermedad ulcerosa gastrointestinal recurrente.

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave no dializada.

Hemorragia digestiva, hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.

Trastornos hemostáticos o tratamiento concomitante con anticoagulantes (contraindicación relacionada con la vía de administración).

Insuficiencia cardíaca congestiva grave.

1.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Se debe vigilar a los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal (p.ej: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), con el fin de controlar los trastornos digestivos, especialmente las hemorragias gastrointestinales.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A</p> <p style="text-align: center;">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

Como con otros AINEs, se han descrito con meloxicam hemorragias gastrointestinales o úlceras/perforaciones, raramente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso, o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Las hemorragias gastrointestinales o las úlceras/perforaciones tienen, en general, consecuencias más graves en los ancianos (ver apartado 1.8).

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

Con los AINEs, incluyendo los oxicam, pueden producirse graves reacciones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad (esto es, reacciones anafilácticas) graves que pueden llegar a ser mortales. En estos casos se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con meloxicam y es necesario realizar una observación minuciosa.

En casos excepcionales, los AINEs pueden ser responsables de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

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

Los AINEs pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos y, consecuentemente, pueden agravar el estado de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión (ver epígrafes 1.2 y 1.3).

-Insuficiencia renal funcional: Los AINEs, 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 diuresis y la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

Pacientes ancianos

Tratamientos concomitantes con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver epígrafe 1.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Hipovolemia (de cualquier causa)

Insuficiencia cardíaca congestiva

Insuficiencia renal

Síndrome nefrótico

Nefropatía lúpica

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥10)

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A</p> <p style="text-align: center;">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

-Retención de sodio y agua: Retención de sodio y agua con posibilidad de edema, hipertensión o empeoramiento de la hipertensión, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En caso de hipertensión o insuficiencia cardíaca, es necesaria una monitorización clínica tan pronto como se inicie el tratamiento. Puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo (ver epígrafe 1.5).

-Hiperpotasemia: La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante que aumente la potasemia (ver epígrafe 1.5.). En estos casos, debe realizarse una monitorización regular de los niveles de potasio.

A menudo, los efectos indeseables son peor tolerados por las personas de edad, delicadas o debilitadas, que deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINEs, es preciso extremar la prudencia en las personas ancianas, cuya función renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas.

En caso de que se presente un efecto terapéutico insuficiente, no se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento, ya que esto puede incrementar la toxicidad, mientras que no se ha demostrado la ventaja terapéutica. En ausencia de mejora tras algunos días, el beneficio clínico del tratamiento debe ser reevaluado.

El Meloxicam, al igual que otros AINEs, puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

Al igual que otros AINEs administrados por vía intramuscular, se pueden producir abscesos y necrosis en el lugar de inyección.

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

-Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 1,5 ml, es decir, básicamente no contiene sodio.

1.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción **Interacciones Farmacodinámicas:**

Otros AINEs incluyendo salicilatos (ácido acetilsalicílico — 3 g/día):

La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se recomienda el uso concomitante de meloxicam con otros AINE. (ver epígrafe 1.4).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:

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

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

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

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida) la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina-II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa 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 ancianos. 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 epígrafe 1.4).

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes):

El tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Ciclosporina:

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se debe determinar la función renal durante el tratamiento asociado. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Dispositivos Intrauterinos:

Se ha observado que los AINEs disminuyen la eficacia de los dispositivos intrauterinos. Esta disminución de eficacia ya se había reportado anteriormente, sin embargo necesita nueva confirmación.

Interacciones Farmacocinéticas (Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otros medicamentos)

Litio:

Se ha demostrado que los AINEs incrementan los niveles de litio en sangre que pueden alcanzar valores tóxicos (mediante la disminución de la excreción renal del litio). No se recomienda el uso concomitante de Litio y AINEs (ver epígrafe 1.4). Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con Meloxicam, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato:

Los AINEs pueden reducir la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) (ver epígrafe 1.4).

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs 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 AINEs 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 AINEs (ver arriba). (ver epígrafe 1.8).

Interacciones farmacocinéticas (Efecto 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.

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

1.6 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 gástrulas tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en estadíos 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 el período organogénico. No se debe administrar meloxicam durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la mujer intenta quedarse embarazada o durante el primer o segundo trimestre del

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A</p> <p style="text-align: center;">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

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 el 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, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Por lo tanto, debe evitarse la administración en mujeres que están dando el pecho.

1.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

1.8 Reacciones adversas

Descripción general

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en los ensayos clínicos. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban incluidos 3750 pacientes los cuales han sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 o 15 mg de meloxicam en comprimidos o en cápsulas durante un periodo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento 127 días).

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A</p> <p style="text-align: center;">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

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 en apartados de frecuencias utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$).

Tabla de Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Alteraciones del recuento celular sanguíneo: leucocitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis.

Trastornos en el sistema inmunológico:

Raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo choque anafiláctico

Trastornos psiquiátricos:

Raros: Alteraciones del estado de ánimo, insomnio y pesadillas

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Sensación de aturdimiento, cefaleas.

Poco frecuentes: Vértigos, tinitus, somnolencia.

Raros: Confusión.

Trastornos oculares.

Raros: Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa.

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial (ver epígrafe 1.4), sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: Crisis asmáticas en determinados pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico y a otros AINEs.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Dispepsia, síntomas de náuseas y vómitos, dolores abdominales, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Poco frecuentes: Hemorragias gastrointestinales, úlceras gastroduodenales, esofagitis, estomatitis.

Raros: perforación gastrointestinal, gastritis, colitis.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A</p> <p style="text-align: center;">VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

Las úlceras gastroduodenales, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, que pueden ocurrir, a veces pueden ser severas, especialmente en pacientes ancianos. (ver epígrafe 1.4).

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, rash.

Poco frecuentes: Urticaria.

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, angioedema, reacciones vesiculares tales como eritema multiforme, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasemia, (ver epígrafe 1.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y epígrafe 1.5.)

Raros: Insuficiencia renal funcional aguda en pacientes con factores de riesgo (ver epígrafe 1.4.)

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración:

Frecuentes: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores, hinchazón en el punto de inyección.

Poco frecuentes: Dolor en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: Alteraciones transitorias de las pruebas de la función hepática (p. ej. elevación de las transaminasas o de la bilirrubina)

Poco frecuentes: Alteración de las pruebas destinadas a examinar la función renal (p. ej. incremento de la creatinina o urea)

Información sobre reacciones adversas de carácter individual y/o de ocurrencia frecuente

Se han reportado casos aislados de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver epígrafe 1.5).

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 resultar en insuficiencia renal aguda: se han descrito casos aislados de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver epígrafe 1.4).

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA	ENERO DE 2007	

1.9 **Sobredosis**

Los síntomas debidos a una sobredosis aguda por AINEs normalmente se encuentran limitados 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, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y parada cardiaca. Se han observado reacciones anafilactoides con la administración terapéutica de AINEs, y puede ocurrir con una sobredosis.

Debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte a los pacientes tras una sobredosis por AINEs. En un estudio clínico se demostró la eliminación acelerada de meloxicam al administrar 4 g de colestiramina por vía oral 3 veces al día.

2. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

2.1 **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiinflamatorio no esteroideo, oxicam, 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 AINEs, sigue sin conocerse su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, existe como mínimo un mecanismo de acción común a los AINEs (incluyendo el meloxicam): inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

2.2 **Propiedades farmacocinéticas**

Absorción.

Meloxicam se absorbe completamente tras la administración intramuscular. La biodisponibilidad relativa en comparación con la vía de administración oral es casi del 100%. Por lo tanto no es necesario un ajuste de la dosis para cambiar el tratamiento de intramuscular a oral. Tras una inyección intramuscular de 15 mg, se alcanza un pico de concentración plasmática de aproximadamente 1,62 µg/ml, al cabo de 60 minutos.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
<p style="text-align: center;">GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA</p>	<p style="text-align: center;">ENERO DE 2007</p>	

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, 11 L de media. La variación interindividual es del orden del 30 - 40 %.

Biotransformación.

El 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 otros dos metabolitos, de los cuales se registra un 16 % y un 4 % de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación.

El 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 trazas de la droga madre es excretada en orina.

La semivida de eliminación media es del orden de 20 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 8 ml/minuto como promedio.

Linealidad y no linealidad.

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

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal y Hepática:

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tienen un efecto substancial en la farmacocinética del meloxicam. En fallo renal terminal, el incremento del volumen de distribución puede resultar en un aumento de la concentración de Meloxicam libre y no debe superarse la dosis diaria de 7.5 mg (ver epígrafe 1.2)

Ancianos:

El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en ancianos fue ligeramente mas bajo que el reportado en sujetos jóvenes.

INFORMACION TÉCNICA	FECHA DE ELABORACION	REGISTRO
GENFAR S.A VILLA RICA- CAUCA	ENERO DE 2007	

2.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de estudios preclínicos, el perfil toxicológico del meloxicam ha resultado ser idéntico al de los AINEs: ulceraciones y erosiones gastrointestinales, necrosis de las papilas renales con dosis altas cuando se procede a 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. 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 cancerígeno con dosis muy superiores a las utilizadas habitualmente en la clínica.