



FICHA TÉCNICA

MELSOL® 15 mg/1.5 mL Solución para inyección

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MELSOL® 15 mg/ 1.5 ml Solución para inyección

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mL de solución contiene 10 mg de meloxicam.

Una ampolla con 1,5 mL de solución contiene 15 mg de meloxicam en forma de sal de enolato, formada in situ durante el proceso de fabricación.

Excipientes(s) con efecto conocido

Cada ampolla de 1,5 mL contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg).

Lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable.

Solución amarilla con tinte verdoso.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático a corto plazo de las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, cuando otras vías de administración no son apropiadas.

Melsol® 15 mg/1.5 mL solución inyectable está indicado para adultos.

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intramuscular

Dosis

Una inyección de 15 mg una vez al día.

NO SUPERAR LA DOSIS DE 15 MG/DÍA.

La terapia debe normalmente limitarse a una sola inyección para el inicio del tratamiento, con una extensión máxima de 2 a 3 días en casos excepcionales justificados (es decir, cuando no son posibles otras vías de administración). Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve para controlar los síntomas (lea sección 4.4).

Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta a la terapia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (lea sección 5.2):

La dosis recomendada para pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg al día. (la mitad de una ampolla de 1,5 ml) (ver también las secciones 4.2 “Pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas” y la sección 4.4).

Pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.4)

En pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas, por ejemplo: antecedentes de enfermedad gastrointestinal o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, el tratamiento debe iniciarse con dosis de 7,5 mg por día (la mitad de una ampolla de 1,5 ml).

Insuficiencia renal (lea sección 5.2):

Este medicamento es contraindicado en insuficiencia renal grave que no esté sometida a diálisis (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis, la dosis no debe superar los 7,5 mg al día (mitad de una ampolla de 1,5 ml).

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

Insuficiencia hepática (lea sección 5.2):

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. (Para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3)

Población pediátrica:

Melsol® 15 mg/1.5 mL solución inyectable es contraindicado en niños y adolescentes con edad inferior de 18 años (ver sección 4.3).

Modo de administración

Vía Intramuscular

Melsol® 15 mg/1.5 mL solución inyectable se administra mediante inyección intramuscular profunda en el cuadrante superior externo de la nalga utilizando una técnica aséptica estricta. En casos de administración repetida, se recomienda alternar entre los lados izquierdo y derecho. Antes de inyectar, es importante confirmar que la punta de la aguja no está en un recipiente.

La inyección debe interrumpirse inmediatamente en caso de dolor intenso durante la inyección.

En el caso de una prótesis de cadera, la inyección debe realizarse en el lado contralateral.

Para un tratamiento posterior, se debe utilizar la vía de administración oral (comprimidos).

4.3 CONTRAINDICACIONES

Este medicamento es contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia”);
- Niños y adolescentes menores de 18 años.
- Hipersensibilidad a sustancias de acción similar como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el ácido acetilsalicílico. **MELSOL**® no debe administrarse a pacientes que hayan desarrollado signos de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINE.

- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación con el tratamiento previo con AINE.
- Úlcera péptica/sangrado activo o antecedentes de úlcera péptica/sangrado recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o sangrado comprobados).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave no sometida a diálisis.
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- Trastornos de la hemostasia o terapia concomitante con anticoagulantes (contraindicación relacionada con la vía de administración).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- En el contexto de la cirugía de injerto de revascularización de la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés). Aunque meloxicam NO se ha estudiado en esta población de pacientes, un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 estudiado en dicho entorno ha llevado a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones de la herida esternal.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más corto necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares, a continuación).

En caso de que el efecto terapéutico resulte insuficiente, no se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada, ni se debe agregar otro AINE a la terapia, ya que puede aumentar la toxicidad y no se ha demostrado una ventaja terapéutica. Debe evitarse el uso concomitante de Melsol® 15 mg/1.5 mL con AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

El uso de meloxicam en el tratamiento de pacientes que requieren alivio del dolor agudo no es apropiado.

En ausencia de mejoría después de varios días, se debe reevaluar el beneficio clínico del tratamiento.

Se debe investigar la existencia de antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica, para garantizar su completa curación antes de iniciar la terapia con Meloxicam. Rutinariamente, se debe prestar atención a la posible aparición de una recurrencia en pacientes tratados con meloxicam con antecedentes de este tipo.

Efectos gastrointestinales

Los AINE, incluido el meloxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, sangrado, ulceración y perforación en el esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINE. Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso GI superior grave con el tratamiento

con AINE es sintomático. Se produjeron úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia grave o perforación causada por AINE en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en aproximadamente el 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, incluso la terapia con AINE a corto plazo no está exenta de riesgos.

Se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo del tracto gastrointestinal (ver a continuación). y apartado 4.5).

Factores de riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal:

Los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica y/o hemorragia gastrointestinal que usaban AINE tenían un riesgo mayor de 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia gastrointestinal en comparación con pacientes sin estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen una mayor duración de la terapia con AINE; uso concomitante de corticosteroides orales, aspirina, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); tabaquismo; consumo excesivo de alcohol; edad avanzada y mal estado general de salud. La mayoría de los informes posteriores a la comercialización de eventos gastrointestinales fatales ocurrieron en pacientes ancianos o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y/o coagulopatía tienen un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los ancianos, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal), especialmente en las primeras etapas del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciban medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, concretamente heparina como tratamiento curativo o administrado en geriatría, u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 500 mg como dosis única. o ≥ 3 g como dosis diaria total, no se recomienda en combinación con meloxicam (ver sección 4.5).

Estrategias para minimizar los riesgos gastrointestinales en pacientes tratados con AINEs:

- Use la dosis efectiva más baja para la menor duración posible.
- Evite la administración de más de un AINEs a la vez.
- Evite su uso en pacientes con mayor riesgo a menos que se espere que los beneficios superen el mayor riesgo de sangrado. Para tales pacientes, así como aquellos con sangrado gastrointestinal activo, considere terapias alternativas que no sean AINEs.
- Permanezca alerta ante signos y síntomas de ulceración y sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs.
- Si se sospecha un evento adverso GI grave, inicie inmediatamente la evaluación y el tratamiento, y suspenda meloxicam hasta que se descarte un evento adverso GI grave.
- En el contexto del uso concomitante de dosis bajas de aspirina para la profilaxis cardíaca, vigilar más de cerca a los pacientes para detectar evidencia de hemorragia gastrointestinal.

Si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que toman meloxicam, se

debe suspender el tratamiento.

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

Eventos tromboticos cardiovasculares (CV)

Meloxicam es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso de algunos AINE se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares (como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos tromboticos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la duracion del uso. El aumento relativo de los eventos tromboticos CV graves con respecto al valor inicial conferido por el uso de AINE parece ser similar en aquellos con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para la enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo tuvieron una incidencia absoluta más alta de eventos tromboticos CV graves excesivos. Se debe tener precaución al prescribir meloxicam a pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad renal, como cualquiera de los siguientes (NO es una lista exhaustiva):

- Hipertension.
- Dislipidemia / hiperlipidemia.
- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA I).
- Enfermedad de la arteria coronaria (aterosclerosis).
- Enfermedad arterial periférica.
- Fumar.
- Depuracion de creatinina (<60 mUmin o 1 mUseg).

El aumento en el riesgo trombotico CV se ha observado de manera más consistente a dosis más altas.

El uso de AINE, como meloxicam, puede provocar nueva hipertension o empeorar la hipertension preexistente, lo que puede aumentar el riesgo de eventos CV como se describió anteriormente. Por lo tanto, la presión arterial debe controlarse regularmente. Se debe considerar la interrupción de meloxicam en caso de que la hipertension se desarrolle o empeore con su uso.

El uso de un AINE, como meloxicam, puede inducir retención de líquidos y edema, y puede exacerbar la insuficiencia cardiaca congestiva, a través de un mecanismo mediado por vía renal.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en pacientes tratados con AINE, use la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben permanecer alertas para el desarrollo de tales eventos, durante todo el curso del tratamiento, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de los eventos CV graves y los pasos a seguir si se producen.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el mayor riesgo de eventos tromboticos CV graves asociados con el uso de AINE. El uso concurrente de aspirina y un AINE, como el meloxicam, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales (GI) graves.

Estado posterior a la cirugía de injerto de revascularización de la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés):

Dos grandes ensayos clínicos controlados de un AINE selectivo de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía CABG encontraron una mayor incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los AINE están contraindicados en el contexto de la CABG.

Pacientes postinfarto de miocardio (post-IM):

Los estudios observacionales realizados en el Registro Nacional Danés han demostrado que los pacientes tratados con AINE en el período posterior al IM tenían un mayor riesgo de reinfarto, muerte relacionada con CV y mortalidad por todas las causas a partir de la primera semana de tratamiento. En esta misma cohorte, la incidencia de muerte en el primer año post-IM fue de 20 por 100 años persona en pacientes tratados con AINE en comparación con 12 por 100 años persona en pacientes no expuestos a AINE. Aunque la tasa absoluta de muerte disminuyó algo después del primer año posterior al IM, el mayor riesgo relativo de muerte en los usuarios de AINE persistió durante al menos los siguientes cuatro años de seguimiento.

Evite el uso de meloxicam en pacientes con un IM reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos trombóticos CV recurrentes. Si meloxicam se usa en pacientes con un IM reciente, vigile a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca y edema

El metaanálisis de ensayos controlados aleatorios de Coxib y AINE tradicionales demostró un aumento de aproximadamente el doble en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con COX-2 y pacientes tratados con AINE no selectivos, en comparación con pacientes tratados con placebo. En un estudio del Registro Nacional danés de pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINE aumentó el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINE. El uso de meloxicam puede mitigar los efectos CV de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas afecciones médicas (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina [BRA]).

Evite el uso de meloxicam en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si meloxicam se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, vigile a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren asesoramiento y seguimiento adecuado, ya que se han notificado casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINE.

Se recomienda el control clínico de los niveles basales de presión arterial en pacientes de riesgo y especialmente durante el inicio del tratamiento con meloxicam.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que la administración de algunos AINE, incluido el meloxicam (particularmente en dosis altas y en tratamientos prolongados), puede estar

asociada con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay suficientes datos para excluir dicho riesgo para el meloxicam.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con meloxicam después de una evaluación cuidadosa. Se debe tener la misma consideración antes de iniciar un tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Reacciones en la piel

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de las cuales fueron mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8).

Los pacientes parecen tener un alto riesgo de sufrir estas reacciones desde el comienzo mismo de la terapia: la manifestación de la reacción ocurre, en la mayoría de los casos, dentro del primer mes de tratamiento. Movalis debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se han informado reacciones cutáneas potencialmente fatales del síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de meloxicam. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y controlar cuidadosamente las reacciones en la piel. El mayor riesgo de que ocurra SJS o NET es durante las primeras semanas de tratamiento. Si hay signos o síntomas de SJS o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo con ampollas o lesiones en las mucosas), se debe suspender el tratamiento con meloxicam. Los mejores resultados en el tratamiento de SJS y NET provienen de un diagnóstico temprano y la suspensión inmediata de cualquier medicamento sospechoso. Una retirada temprana se asocia a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SJS o TEN con el uso de meloxicam, no se debe reiniciar el tratamiento con meloxicam en este paciente.

Parámetros de la función hepática y renal

Como ocurre con la mayoría de los AINE, se han notificado casos de aumentos ocasionales de los niveles de transaminasas séricas, aumentos de la bilirrubina sérica u otros parámetros de la función hepática, así como aumentos de los niveles séricos de creatinina y nitrógeno, urea en sangre y otras alteraciones de laboratorio. La mayoría de los casos involucraron anomalías discretas y transitorias. Si alguna de estas anomalías resulta ser significativa o persistente, se debe interrumpir la administración de Movalis y realizar los estudios correspondientes.

Insuficiencia renal funcional

Los AINE, al inhibir la vasodilatación de las prostaglandinas renales, pueden inducir deterioro de la función renal al reducir la filtración glomerular. Este evento adverso depende de la dosis. Al inicio del tratamiento, o después de aumentar la dosis, se recomienda un control cuidadoso de la función renal, incluido el volumen de diuresis, en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Edad avanzada;
- Tratamientos concomitantes como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5. Interacción con otros

medicamentos y otras formas de interacción);

- Hipovolemia (resultante de cualquier causa);
- Insuficiencia cardíaca congestiva;
- Insuficiencia renal;
- síndrome nefrótico;
- nefropatía lúpica;
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de Child-Pugh \geq 10).

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

La dosis de meloxicam en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis no debe exceder los 7,5 mg. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua

Puede haber inducción de retención de sodio, potasio y agua e interacción con los efectos natriuréticos de los diuréticos, con AINE. Además, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.5). En consecuencia, el edema, la insuficiencia cardíaca o la hipertensión pueden precipitarse o exacerbarse en pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere el seguimiento clínico de los pacientes de riesgo (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia puede ser inducida por diabetes o por un tratamiento concomitante que se sabe que aumenta la potasemia (ver sección 4.5). En estos casos, se debe realizar un seguimiento periódico de los valores de potasio.

Otras advertencias y precauciones especiales de uso

Las reacciones adversas generalmente se toleran peor en personas de edad avanzada, frágiles o debilitadas, en quienes, por lo tanto, está indicado un control cuidadoso. Al igual que con otros AINE, se necesita un cuidado especial en los ancianos, que a menudo experimentan un deterioro de la función renal, hepática y cardíaca. Los ancianos experimentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Al igual que con otros AINE, el meloxicam puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

Al igual que con otros AINE, administrados por vía intramuscular, pueden producirse abscesos y necrosis en el lugar de la inyección.

El uso de meloxicam puede disminuir la fertilidad y, por lo tanto, no se recomienda para mujeres que intentan concebir. Para las mujeres que experimentan dificultad para concebir o cuya infertilidad está bajo investigación, se debe considerar la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 1,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio” .

4.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Riesgos relacionados con hiperpotasemia:

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

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de factores asociados. Este riesgo aumenta cuando los medicamentos mencionados anteriormente se administran junto con meloxicam.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ácido acetilsalicílico:

No se recomienda la administración concomitante con otros AINE, incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 1 g como dosis única o ≥ 3 g como dosis diaria total.

Corticosteroides (por ejemplo, glucocorticoides):

La administración concomitante con corticosteroides requiere precaución debido a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal o ulceración.

Anticoagulantes o heparina administrados en geriatría o en dosis curativas:

Existe un mayor riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y daño a la mucosa gastroduodenal. Los AINE pueden potenciar los efectos de anticoagulantes como la Warfarina (ver secciones 4.3 y 4.4). No se recomienda la administración concomitante de AINE y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría oa dosis curativas (ver sección 4.4).

En el resto de casos de uso de heparina, se requiere precaución debido a un mayor riesgo de sangrado.

Se requiere un control cuidadoso del INR en caso de que sea imposible evitar esta medicación concomitante.

Fármacos trombolíticos y antiplaquetarios:

Existe un mayor riesgo de hemorragia debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Mayor riesgo 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 función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal alterada), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o antagonista de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxygenasa puede provocar un deterioro adicional de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. En consecuencia, la combinación debe administrarse con cuidado, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de entonces (ver también la sección 4.4).

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej. Betabloqueadores):

Como en el caso anterior, puede haber una disminución de la acción antihipertensiva de los β -bloqueantes (debido a la inhibición de las prostaglandinas con acción vasodilatadora).

Inhibidores de calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolímús):

La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina puede verse potenciada por los AINE a través de los efectos mediados por las prostaglandinas renales. La función renal debe medirse durante la terapia de combinación. Se recomienda un control cuidadoso de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Dispositivos intrauterinos:

Se ha observado una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINE. Se ha informado una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINE, pero necesita confirmación.

Interacciones farmacocinéticas: Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otros fármacos

Litio:

Se ha observado que los AINE aumentan los niveles sanguíneos de litio (a través de la reducción de la excreción renal de litio), lo que puede alcanzar niveles tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si esta combinación es necesaria, se debe realizar un control cuidadoso del litio durante el inicio, ajuste y discontinuación de la terapia con meloxicam.

Metotrexato:

Los AINE pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, aumentando así las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Por este motivo, no se recomienda el uso de AINE en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato de forma concomitante (superiores a 15 mg/ semana) (ver sección 4.4).

El riesgo de que ocurra una interacción entre las preparaciones de AINE y el metotrexato también se debe considerar en pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato, en particular pacientes con función renal alterada. Si es necesario un tratamiento concomitante, es importante controlar las células sanguíneas totales y la función renal. Se debe tener precaución al administrar AINE y

metotrexato dentro de los 3 días, en cuyo caso el nivel plasmático de metotrexato puede aumentar y provocar un aumento de la toxicidad.

Aunque la farmacocinética de metotrexato (15 mg/semana) no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con meloxicam, se debe considerar un aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato con el tratamiento con medicamentos AINE (ver arriba). (Ver sección 4.8.)

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de otros fármacos en la farmacocinética del meloxicam

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación del meloxicam al interrumpir la circulación enterohepática, aumentando el aclaramiento del meloxicam en un 50% y disminuyendo la vida media a 13+3 horas. Esta interacción es clínicamente significativa.

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de la combinación de meloxicam y otros fármacos sobre la farmacocinética

Antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida)

El meloxicam se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, del cual aproximadamente 2/3 están mediados por las enzimas del citocromo (CYP) P450 (CYP 2C9 es la vía principal y CYP 3A4 la vía secundaria) y 1/3 a través de otras vías como la oxidación por peroxidasa. Se debe tener en cuenta el potencial de interacción farmacocinética cuando se coadministra meloxicam con fármacos inhibidores o metabolizados por CYP 2C9 y/o CYP 3A4. Se pueden esperar interacciones a través de CYP 2C9 en combinación con antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida), lo que puede conducir a un aumento de los niveles plasmáticos de estas drogas y meloxicam. Los pacientes que toman meloxicam concomitantemente con sulfonilureas o nateglinida deben ser monitoreados cuidadosamente por hipoglucemia.

No se han detectado cualquier interacción farmacocinética clínicamente significativas entre fármacos con respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embriofetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% a aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la

administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la mortalidad embriofetal. Además, una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares,

A partir de la semana 20 de gestación, el uso de meloxicam puede causar oligohidramnios por disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y generalmente es reversible después de la interrupción. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe usar meloxicam a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza meloxicam en mujeres que intentan concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición al meloxicam durante varios días a partir de la semana 20 de embarazo. El meloxicam debe suspenderse si se encuentra oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción / oclusión prematura del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal (ver arriba).

y, al final del embarazo, exponer la madre y el recién nacido, a:

- Posible prolongamiento del tiempo de sangrado, un efecto antiplaquetario que puede ocurrir incluso a dosis bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas, resultando en retraso o prolongación del trabajo de parto.

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

Lactancia

Aunque no hay experiencia específica con meloxicam en humanos, se sabe que los AINE pasan a la leche materna. Se ha detectado meloxicam en la leche de animales lactantes. Por este motivo, no se recomienda la administración a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

El uso de meloxicam, al igual que con cualquier fármaco que inhiba la síntesis de ciclooxygenasa/prostaglandina, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En mujeres que tienen dificultad para concebir, o que están siendo tratadas por infertilidad, se debe considerar la suspensión del meloxicam.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No existen estudios específicos sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, según el perfil farmacodinámico y las reacciones adversas notificadas, es probable que el meloxicam no influya o influya de manera insignificante en estas capacidades. Sin embargo, si se producen alteraciones visuales, como visión borrosa, mareos, somnolencia, vértigo u otras alteraciones del sistema nervioso central, se recomienda que la persona se abstenga de conducir y utilizar máquinas.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

a) Descripción general

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que la administración de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Los efectos adversos más frecuentes observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, perforaciones o hemorragia gastrointestinal, por veces fatales, particularmente en las personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones de empleo) han sido notificadas tras la administración. Con menos frecuencia, se ha observado gastritis.

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

Las frecuencias de las reacciones adversas que se indican a continuación se basan en las correspondientes ocurrencias de eventos adversos en 27 ensayos clínicos con una duración del tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que participaron 15.197 pacientes tratados con dosis orales diarias de 7,5 mg o 15 mg de meloxicam en comprimidos o cápsulas durante un máximo de un año. Se incluyen las reacciones adversas que se han evidenciado como consecuencia de los informes recibidos respecto a la administración del producto comercializado.

Las reacciones adversas se clasificaron con designaciones de frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100 < 1/10$); poco común ($\geq 1/1000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muy raro ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Cuadro de reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: Anemia

Raro: Cambios en la sangre total (incluido el recuento diferencial de glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia.

Se han sido notificado casos muy raros de agranulocitosis (ver sección c).

Enfermedades del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones alérgicas no anafiláctica o anafilactoide

Desconocido: Choque anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos Psiquiátricos

Raro: Alteraciones del estado de ánimo (**depresión**), pesadillas

Desconocido: Estado de confusión (**aturdimiento**), desorientación

Enfermedades del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Poco frecuente: Mareos, somnolencia

Trastornos oculares

Raro: Alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, conjuntivitis

Trastornos del oído y del labirinto

Poco frecuentes: Vértigo

Raro: Tinnitus

Cardiopatías

Hipertensión, insuficiencia cardiaca.

Raro: Palpitaciones

Ha sido notificada insuficiencia cardíaca asociada al tratamiento con AINEs.

Vasculopatías

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Asma en individuos alérgicos al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs.

Enfermedades gastrointestinales

Frecuente: Efectos adversos gastrointestinales en general (incluyendo dispepsia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea)

Poco frecuentes: Sangrado gastrointestinal macroscópico u oculto, estomatitis, gastritis, eructación

Raro: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis

Muy raro: Perforaciones o sangrado gastrointestinal.

Desconocido: Pancreatitis

EL sangrado, formaciones de úlceras o perforaciones gastrointestinales pueden, por veces, ser graves y potencialmente fatales, en especial en las personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad

Poco frecuentes: Cambios de la función hepática (por ejemplo: aumento de las transaminasas o bilirrubina)

Muy raro: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, erupción cutánea

Raro: Reacciones adversas cutáneas graves Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria

Muy raro: Dermatitis ampollosa, eritema multiforme,

Desconocido: Reacciones de fotosensibilidad

Enfermedades renales y urinarias

Poco frecuentes: Retención de agua y sodio, hiperpotasemia, (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de empleo y sección 4.5), exámenes de la función renal alterados (aumento de creatinina sérica y/o de la urea sérica)

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

Trastorno del aparato reproductor y de la mama

Desconocido: Infertilidad femenina, retraso en la ovulación

Trastronos generales y cambios en el lugar de administración

Frecuente: Masa en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección

Poco frecuente: Edema, incluyendo edema de los miembros inferiores

b) Informaciones que caracterizan las reacciones adversas individuales graves y/o de aparición frecuente

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

d) Reacciones adversas que todavía no han sido observadas con relación al medicamento, pero que son generalmente aceptas como atribuibles a otros compuestos de clase

Daño renal orgánico que probablemente resulte en insuficiencia renal aguda: se han notificado 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

4.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

Los síntomas que siguen a una sobredosis aguda de AINE generalmente se limitan a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico y generalmente son reversibles con atención de apoyo. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. La intoxicación grave puede provocar hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Se han descrito reacciones anafilactoides con la ingestión de dosis terapéuticas de AINE, que pueden ocurrir tras una sobredosis.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe brindar atención de apoyo y sintomática a los pacientes. Durante un ensayo clínico, se demostró que se produce una eliminación acelerada de meloxicam con 4 g de colestiramina oral administrados 3 veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: 9.1.6 - Sistema locomotor. Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Oxicanos, código ATC: M01AC06

El meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de las oxicam, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

La actividad antiinflamatoria del meloxicam ha sido probada en modelos clásicos de inflamación. Al igual que con otros AINE, se desconoce su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, existe al menos un mecanismo de acción común compartido por todos los AINE (incluido el meloxicam): la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación..

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Meloxicam se absorbe completamente después de la administración IM. La biodisponibilidad relativa en comparación con las vías de administración orales asciende a casi el 100%. Por lo tanto, no se requiere ningún cambio en el ajuste de la dosis del tratamiento intramuscular al oral. Tras la administración de la inyección im de 15 mg, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1,6 a 1,8 μ g/ml en 1 a 6 horas. .

Distribución

El meloxicam se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, esencialmente a la albúmina (99%). El meloxicam penetra bien en el líquido sinovial, dando lugar a concentraciones de aproximadamente la mitad de las presentes en el plasma.

El volumen de distribución es bajo, aproximadamente 11 L tras la administración IM o IV, con una variación interindividual del 7-20%. El volumen de distribución tras la administración de múltiples dosis orales de meloxicam (7,5 a 15 mg) es de unos 16 L con coeficientes de variación entre el 11 y el 32%.

Biotransformación

El meloxicam sufre una extensa biotransformación hepática. Se han identificado cuatro metabolitos diferentes de meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El principal metabolito, el 5'-carboximeloxicam (60% de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, también excretado en menor medida (9% de la dosis). Los estudios in vitro sugieren que CYP 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con una pequeña contribución de la isoenzima CYP 3A4. Es probable que la actividad de la peroxidasa de los pacientes sea responsable de los otros dos metabolitos, que constituyen el 16 % y el 4 % de la dosis administrada, respectivamente.

Eliminación

El meloxicam se excreta predominantemente como metabolitos y se presenta en la misma medida en la orina y las heces. Menos del 5% de la dosis diaria se excreta sin cambios en las heces, aunque solo se excretan trazas del compuesto original en la orina.

La vida media de eliminación promedio varía entre 13 y 25 horas después de la administración oral, IM o IV. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 7 a 12 ml/min después de dosis orales, intravenosas o rectales únicas.

Linealidad/no linealidad

Meloxicam demuestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéuticas de 7,5 mg a 15 mg después de la administración oral o intramuscular.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática/renal:

Ni la insuficiencia hepática leve a moderada ni la insuficiencia renal tienen un efecto sustancial sobre la farmacocinética de meloxicam. En sujetos con insuficiencia renal moderada hubo un aumento significativo en la depuración total del fármaco. Se observa una reducción de la unión a proteínas en pacientes con insuficiencia renal terminal. En la insuficiencia renal terminal, el aumento del volumen de la distribución puede dar lugar a concentraciones más altas de meloxicam libre (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Personas de edad avanzada:

Las personas de edad avanzada del sexo masculino presentan parámetros farmacocinéticos similares, en promedio, a los de individuos jóvenes masculinos. En las personas de edad avanzada

enfermas del sexo femenino se observan valores AUC aumentados y una semivida de eliminación más larga comprada con individuos jóvenes de ambos los sexos. La depuración plasmática promedia en el estado estacionario en individuos de edad avanzada fue, ligeramente, inferior a la referida para los individuos más jóvenes (lea sección 4.2).

5.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En estudios preclínicos, se encontró que el perfil toxicológico de meloxicam era idéntico al de los AINE: se observaron úlceras y erosiones gastrointestinales, necrosis papilar renal en dosis altas con la administración crónica en dos especies animales.

Los estudios de reproducción oral en ratas han demostrado una disminución de la ovulación e inhibición de la implantación, así como efectos embriotóxicos (aumento de las reabsorciones) a dosis tóxicas maternas iguales y superiores a 1 mg/kg. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad hasta dosis orales de 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis afectados fueron más altos que la dosis utilizada clínicamente (7,5 - 15 mg) por un factor de 10 a 5 veces a una dosis de mg/kg (persona de 75 kg). Se han descrito efectos fetotóxicos al final del embarazo, que son compartidos por todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Los estudios no clínicos indican que el meloxicam se puede encontrar en la leche de los animales lactantes. No se observó evidencia de ningún efecto mutagénico, in vitro o in vivo. No se observó evidencia de ningún riesgo carcinogénico en ratas y ratones en dosis muchos más altas que las utilizadas clínicamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Meglumina apirógena
Polietilenglicol 300 apirógeno
Poloxamer 188 apirógeno
Cloruro de sodio apirógeno
Glicina apirógena
Propilenglicol apirógeno
Hidróxido de sodio apirógeno
Agua para inyección

6.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

6.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Ampolla de vidrio Tipo I, incoloro

7. REFERENCIA

INFARMED

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

 <p>SANOFI</p>	<p>FICHA TÉCNICA</p>
--	-----------------------------

01/2023

Alerta Seguridad RD N° 6482-2020/DIGEMID/DPF/MINSA

REVISIÓN LOCAL

05/04/2023