

**MELOXICAM 15mg
Comprimidos**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

Meloxicam 15mg Comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Meloxicam	15mg
Excipientes	C.s.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento sintomático a corto plazo de las crisis agudas de osteoartritis.

Tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide o de la espondilitis anquilosante.

3.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

La dosis total diaria debería administrarse en una sola toma durante una comida, acompañada de agua u otro líquido.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 3.4). La necesidad del paciente de alivio sintomático y su respuesta al tratamiento deben reevaluarse periódicamente, en especial en pacientes con osteoartritis.

Crisis agudas de osteoartritis: 7,5 mg/día (medio comprimido de 15 mg).

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

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (1 comprimido de 15 mg). (Ver también "poblaciones especiales").

Dependiendo de la respuesta terapéutica, la dosis puede ser reducida a 7,5 mg/día (medio comprimido de 15 mg).

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos y pacientes con mayor riesgo de padecer reacciones adversas (ver sección 4.2):

La dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante en pacientes ancianos es de 7,5 mg al día. Los pacientes con mayor riesgo de padecer reacciones adversas deben empezar el tratamiento con 7,5 mg al día (ver sección 3.4).

Deterioro renal (ver sección 4.2):

En los pacientes dializados con insuficiencia renal grave la posología no deberá sobrepasar los 7,5 mg diarios.

No es necesario reducir la dosis para pacientes con deterioro renal leve o moderado (p.ej. pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 25 mL/min). (Para pacientes con insuficiencia renal severa no dializados, ver sección 3.3).

Deterioro hepático (ver sección 4.2):

No es necesario reducir la dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado (para pacientes con deterioro grave de la función hepática, ver sección 3.3).

Niños y adolescentes:

Meloxicam está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 3.3). Existen diferentes dosificaciones de este medicamento que pueden ser más apropiadas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 3.4).

3.3. CONTRAINDICACIONES

Meloxicam está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre de embarazo (ver sección 3.6 “Embarazo y lactancia”).
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Hipersensibilidad a meloxicam o a uno de los excipientes o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina. Meloxicam no debe administrarse a pacientes que, después de la administración de aspirina u otros AINEs, han tenido manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave no dializada.
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Antecedentes de asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. Se han notificado reacciones anafilácticas graves, a veces fatales, a los AINE en estos pacientes.
- 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.

3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 3.2 y más adelante los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada en caso de efectos terapéuticos insuficientes, ni debe añadirse a la terapia ningún AINEs adicional debido a que esto puede incrementar la toxicidad y no se ha probado ninguna ventaja terapéutica. Deberá reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento en ausencia de mejoría después de varios días. Debe evitarse el uso concomitante de Meloxicam con AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la

ciclooxigenasa-2.

Meloxicam no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieren alivio del dolor agudo.

Deberá reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento en ausencia de mejoría después de varios días.

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.

Riesgos gastrointestinales

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

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 3.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 3.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente al sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento.

Se aconseja precaución en aquellos pacientes que reciban medicación concomitante que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como heparina como tratamiento curativo o administrado en geriátricos, anticoagulantes como la warfarina, u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroides, incluido ácido acetilsalicílico administrado en dosis anti-inflamatorias ($\geq 1\text{g}$ como administración única o $\geq 3\text{g}$ como dosis total diaria) (ver sección 3.5).

Debe interrumpirse el tratamiento si se produce hemorragia gastrointestinal o úlcera en pacientes tratados con meloxicam.

Los AINEs deben administrarse con precaución a pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que estas condiciones se pueden exacerbar (ver sección 3.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe prestar un seguimiento y tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Está recomendado seguimiento clínico de la presión arterial en pacientes con riesgo al inicio del estudio y en especial durante el inicio del tratamiento con Meloxicam.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs incluyendo meloxicam (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga

duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No Existen datos suficientes para excluir dicho riesgo en el caso de Meloxicam.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deberían recibir tratamiento con meloxicam tras una evaluación cuidadosa. La misma evaluación debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgo de reacciones cutáneas:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 3.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Meloxicam ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (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 SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (p. ej. erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con meloxicam debe ser suspendido.
- Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NER 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 el SSJ o NET por el uso de meloxicam, Meloxicam no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Parámetros de funciones hepáticas y renales

Como en la mayoría de AINEs, se han notificado aumentos ocasionales en los niveles de transaminasas séricas u otros parámetros de función hepática, así como incrementos en la creatinina sérica y el nitrógeno de urea en sangre y otras alteraciones de laboratorio. La mayoría de estos casos comportaron alteraciones transitorias y leves. Si estas alteraciones se muestran significativas o persistentes, la administración de Meloxicam debe pararse y llevarse a cabo investigaciones apropiadas.

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 sección 3.5).
- 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).

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

Retención de sodio, potasio y agua:

Los AINEs pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además, puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de medicamentos antihipertensivos (ver sección 3.5). En consecuencia, como resultado, se puede precipitar o agravar edemas, fallo cardíaco o hipertensión en pacientes susceptibles. Por lo tanto, es necesario seguimiento clínico para pacientes con riesgo (ver secciones 3.2 y 3.3).

Hiperpotasemia:

La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante que aumente la potasemia (ver sección 3.5). En estos casos, debe realizarse una monitorización regular de los niveles de potasio.

-Eventos trombóticos cardiovasculares (CV)

[Nombre de la especialidad farmacéutica] 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 trombóticos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de los eventos trombóticos 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 trombóticos CV graves excesivos. Se debe tener precaución al prescribir [Nombre de la especialidad farmacéutica] a pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad renal, como cualquiera de los siguientes (NO es una lista exhaustiva):

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

El aumento en el riesgo trombótico CV se ha observado de manera más consistente a dosis más altas. El uso de AINE, como [Nombre de la especialidad farmacéutica], puede provocar nueva hipertensión o empeorar la hipertensión 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 [Nombre de la especialidad farmacéutica] en caso de que la hipertensión se desarrolle o empeore con SU USO.

El uso de un AINE, como [Nombre de la especialidad farmacéutica], puede inducir retención de líquidos y edema, y puede exacerbar la insuficiencia cardíaca 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 cinigla 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 post-infarto 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 [Nombre de la especialidad farmacéutica] en pacientes con un IM reciente a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de eventos tromboticos CV recurrentes. Si [Nombre de la especialidad farmacéutica] 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 [Nombre de la especialidad farmacéutica] en pacientes con insuficiencia cardíaca grave a menos que se espere que los beneficios superen el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Si [Nombre de la especialidad farmacéutica] se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, vigile a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

- **Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación**

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.

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.

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

- Use la dosis efectiva más baja para la menor duración posible.
- Evite la administración de más de un AINE 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 AINE.
- Permanezca alerta ante signos y síntomas de ulceración y sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINE.
- Si se sospecha un evento adverso GI grave, inicie inmediatamente la evaluación y el tratamiento, y suspenda [Nombre de la especialidad farmacéutica] 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.

Otras advertencias y precauciones

A menudo, las reacciones adversas son peor toleradas 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 cuyas función renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas. Los ancianos tienen una frecuencia mayor de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales (ver sección 3.2).

Meloxicam, así como otros AINEs pueden enmascarar síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso de meloxicam, al igual que ocurre con cualquier inhibidor conocido de la síntesis de 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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa,

insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Estudios de interacción sólo han sido realizados en adultos.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/d}$:

No está recomendada (ver sección 3.4) la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico administrado en dosis antiinflamatorias ($\geq 1\text{g}$ como administración única o $\geq 3\text{g}$ como cantidad total diaria). La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Corticosteroides (p. ej. Glucocorticoides):

El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido a un incremento de riesgo de hemorragia o úlcera gastrointestinal.

Anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas:

Existe un riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión a la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos de anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 3.4). No se recomienda el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas (ver sección 3.4).

En el resto de los casos que se use heparina, se requiere precaución debido al riesgo aumentado de hemorragia.

Se requiere una monitorización cuidadosa del INR si resulta imposible evitar tal combinación.

Fármacos trombolíticos y antiplaquetarios:

El riesgo de hemorragia se ve incrementado debido a la inhibición de la función plaquetaria y el daño producido en la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores del ECA y Antagonistas de angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o ancianos con la función renal comprometida) la administración concomitante de un inhibidor del ECA o un antagonista de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclo-oxigenasa puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que es en general reversible. Por ello la combinación debe administrarse con precaución especialmente en los ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y debe considerarse la monitorización de la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y después periódicamente (ver sección 3.4).

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej. beta-bloqueantes):

Como con los anteriores, se puede producir un descenso del efecto antihipertensivo de los betabloqueantes (debido a la inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (p. ej. Ciclosporina, tacrolimus):

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 monitorización de la función renal, sobretodo en ancianos.

Dispositivos intrauterinos:

Se han comunicado casos de disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINEs, pero se necesita confirmación adicional.

Interacciones farmacocinéticas (efectos de meloxicam sobre la farmacocinética de otros medicamentos):

Litio:

Los AINEs incrementan los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal de litio). No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs (ver sección 3.4). Si esta combinación es necesaria, es preciso, por tanto, monitorizar este parámetro cuando se inicia, ajusta o interrumpe un tratamiento con meloxicam.

Metotrexato:

Los AINEs pueden reducir la secreción tubular del metotrexato, incrementando las concentraciones plasmáticas del metotrexato. Por este motivo, para pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana), no se recomienda el uso concomitante con AINEs (ver sección 3.4).

También debe ser considerado el riesgo de interacción entre AINEs y metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, especialmente en pacientes con la función renal dañada. En caso de tratamiento combinado, será necesario monitorización del hemograma y de la función renal. Se debe tener especial precaución en caso de administrar esta combinación en un intervalo de tres días, ya que el nivel plasmático de metotrexato puede aumentar causando mayor toxicidad.

Aunque la farmacocinética de metotrexato (15 mg/semana) no se ve afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam de forma relevante, se debe tener en cuenta que la toxicidad hematológica de metotrexato puede aumentar debido al tratamiento con AINEs (ver arriba). (ver sección 3.8).

Interacciones farmacocinéticas (efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de meloxicam):

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam mediante la interrupción de la recirculación enterohepática, de manera que el aclaramiento de meloxicam aumenta un 50% y su vida media disminuye a 13±3 horas. Esta interacción es clínicamente significativa.

No se han detectado interacciones farmacocinéticas relevantes en la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina.

3.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de aborto espontáneo o malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas iniciales del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un

inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado resultar en un incremento de pérdidas pre y post implantación y letalidad embrionofetal. Además, se ha descrito un incremento en la incidencia de varias malformaciones incluyendo las cardiovasculares en animales a los que se les administraba un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico. Durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, no debe administrarse meloxicam, a menos que sea absolutamente necesario. En caso de que meloxicam sea utilizado por una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Primer y segundo trimestre de la gestación:

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Meloxicam 15 mg comprimido puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. 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 administrar Meloxicam 15 mg comprimido a menos que sea claramente necesario. Si una mujer intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza Meloxicam 15 mg comprimido, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a Meloxicam 15 mg comprimido durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. Meloxicam 15 mg comprimido debe interrumpirse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Tercer trimestre de la gestación:

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

Al feto:

- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal;

A la madre y al recién nacido, al final del embarazo:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso en dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, Meloxicam 15 mg comprimido está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia:

Aunque no existe experiencia específica para meloxicam, es conocido que los AINEs pasan a la leche materna. Por tanto, su administración no está recomendada en mujeres en fase de lactancia.

3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se dispone de estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No obstante, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas registradas, es probable que 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.

3.8. REACCIONES ADVERSAS

- Eventos tromboticos cardiovasculares.
- Ulceración, perforación o sangrado gastrointestinal. Hepatotoxicidad.
- Hipertensión.
- Insuficiencia cardíaca y edema.
- Toxicidad renal e hiperkalemia.
- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema, erupción cutánea, prurito.
- Reacciones cutáneas graves.
- Toxicidad hematológica.
- Trastornos visuales.
- Confusión, depresión, aturdimiento.
- Vómitos o dispepsia persistente, náuseas, dolor abdominal o diarrea.

a) Descripción general

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (especialmente a dosis altas y en tratamiento de larga duración) puede ser asociado con un pequeño incremento en el riesgo de episodios de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 3.4).

Se han notificado edemas, hipertensión, y fallos cardiacos asociados a tratamientos con AINEs.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, especialmente en ancianos (ver sección 3.4). Se han descrito casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 3.4 – Advertencias especiales y precauciones para uso) después de la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia.

Las frecuencias de reacciones adversas 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 que habían sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 ó 15 mg de meloxicam en comprimidos o cápsulas durante un periodo de hasta un año. Se incluyen los efectos adversos que han sido hechos públicos como resultados de los informes recibidos en relación con la administración del producto comercializado.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuente: Anemia

Poco frecuentes: Recuento celular anormal (incluyendo recuento diferencial de células blancas, leucopenia, trombocitopenia.

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

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas diferentes a reacciones anafilácticas o anafilactoides.

No conocidas: Reacciones anafilácticas /anafilactoides. Trastornos psiquiátricos

Raros: Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas.

No conocidas: Estados de confusión, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Mareos, somnolencia. Trastornos ocular

Raros: Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa, conjuntivitis, alteraciones auditivas y laberínticas.

Poco frecuentes: Vértigo.

Raros: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones.

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

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial (ver sección 3.4), rubefacción.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Asma en pacientes alérgicos a la aspirina o a otros AINEs.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dispepsia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, estomatitis, gastritis, eructos.

Raros: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis.

Muy raros: Perforación gastrointestinal.

No conocidas: Pancreatitis

Hemorragia gastrointestinal, úlceras o perforaciones pueden, en ocasiones, ser graves y potencialmente mortales, especialmente en pacientes ancianos (ver sección 3.4).

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Trastorno de la función hepática (p. ej. transaminasas o bilirrubina elevadas).

Muy raros: Hepatitis.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, erupción cutánea.

Raros: Reacciones adversas cutáneas severas: Se ha notificado Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica crónica (NET) (ver sección 3.4), Urticaria.

Muy raros: Dermatitis bullosa, eritema multiforme.

No conocidas: Reacciones fotosensitivas.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hipercalemia (ver secciones 3.4 y 3.5), prueba anormal de la función renal (incremento de la creatinina sérica creatinina y/o urea sérica).

Muy raros: Insuficiencia renal funcional aguda en pacientes con factores de riesgo (ver sección 3.4).

Trastornos generales y en el lugar de administración

Frecuentes: Edemas, incluyendo edemas de las extremidades inferiores.

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

Se han descrito casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 3.5).

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

Daño renal orgánico que probablemente da lugar a insuficiencia renal aguda: casos aislados de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 3.4).

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 Peruano de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@minsa.gob.pe o a Genfar a través del correo electrónico: farmacovigilancia@genfar.com. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Los síntomas de sobredosis aguda de AINEs se limitan normalmente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico; los cuales generalmente remiten con tratamiento sintomático. También puede producirse hemorragia gastrointestinal.

Una intoxicación grave puede dar lugar a hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco.

Se han descrito reacciones anafilactoides tras ingestiones terapéuticas de AINEs que también pueden ocurrir tras una sobredosis.

El tratamiento tras una sobredosis de AINEs debe ser sintomático y con medidas de soporte. Se ha demostrado en un ensayo clínico la eliminación acelerada de meloxicam mediante dosis orales de 4 g de colestiramina administradas tres veces al día.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos (Oxicams), Código ATC: M01AC06.

El 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 del 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 todos los AINEs (incluyendo el meloxicam): inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Meloxicam tiene una buena absorción en el tracto gastrointestinal, lo que se refleja en una elevada biodisponibilidad absoluta del 89% tras su administración oral (cápsulas). Comprimidos, suspensión oral y cápsulas han mostrado ser bioequivalentes.

Después de la administración de una única dosis única de meloxicam, el pico de concentraciones plasmáticas máximas se alcanza dentro de las 2 horas para la suspensión y dentro de las 5-6 horas para las formas orales sólidas (cápsulas y comprimidos).

Con múltiples dosis, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el término de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas con picos relativamente pequeños que fluctúan en el intervalo entre 0,4-0,1 ug/mL para la dosis de 7,5 mg y 0,8-2,0 ug/mL para la dosis de 15 mg, respectivamente (C_{min} y C_{max} en estado estacionario, respectivamente). Las concentraciones plasmáticas máximas de meloxicam en estado estacionario se alcanzan dentro de las 5 a 6 horas para los comprimidos, cápsulas y suspensión oral respectivamente. Tratamientos continuados durante periodos de más de un año dan lugar a concentraciones similares a las observadas una vez alcanzado, por primera vez, el estado estacionario. La absorción de meloxicam, después de la administración oral, no se altera con la ingestión concomitante de alimento.

Distribución

El meloxicam se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, esencialmente 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 pequeño, de una media de 11 litros. La variación interindividual es del orden de 30-40%.

Biotransformación

El meloxicam sufre un intenso metabolismo hepático. Se han identificado cuatro metabolitos distintos del meloxicam en orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito mayoritario, 5'- carboximeloxicam (60% de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio 5'- hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9% de la dosis). Estudios *in vitro* indican que CYP 2C9 juega un importante papel en esta vía metabólica, con menor contribución de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de los 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 metabolitos y aparece en la misma medida en orina y en las heces. Menos del 5% de la dosis diaria se excreta inalterada en las heces, mientras que sólo se encuentran trazas del compuesto original en orina.

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

Linealidad/No-linealidad

Meloxicam muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis terapéutica de 7,5 mg y 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 sustancial 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 aumentado (Ver sección 3.2).

Ancianos

El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en ancianos fue ligeramente más bajo que el descrito para los sujetos jóvenes.

4.3 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 orales sobre la reproducción en ratas muestran un descenso de la ovulación e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las reabsorciones) a niveles de dosis tóxicas para la madre de 1 mg/kg y superiores. Estudios de 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 han 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

5 DATOS FARMACÉUTICOS**5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina tipo 101, Polivinilpirrolidona (Povidona), Almidón glicolato sódico, Crospovidona, Citrato de sodio dihidratado, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado

5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

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

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartulina x 10 comprimidos en empaque blíster de Aluminio-PVC/PVDC blanco.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna en especial

6 REFERENCIA

AEMPS

Octubre 2017

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

ALERTA R.D. N° 6482, 2020-DIGEMID/DPF/MINSA

Alerta R.D. N° 10047-2023

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 2.0

28-11-2023