

**MELOXICAM 15 mg/1,5 mL****1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.**

MELOXICAM 15 mg/1,5 mL  
SOLUCION INYECTABLE

**2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ampolla de 1,5 mL contiene:

Meloxicam ..... 15mg

Excipientes: Meglumina, polietilenglicol, poloxamer, cloruro de sodio, glicina, propilenglicol, hidróxido de sodio, agua para inyección.

Este medicamento contiene 300 mg de propilenglicol por cada ampolla.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla; esto es, esencialmente "exento de sodio".

**3. INFORMACION CLINICA****3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento sintomático de corto plazo de artritis reumatoide aguda y de espondilitis anquilosante, cuando no pueden utilizar otras vías de administración.

Meloxicam 15 mg/ 1,5 mL solución inyectable está indicada en adultos.

**3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de Administración:** Intramuscular.

**Adultos:**

1 ampolla de 15mg, una vez al día.

**NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día**

El tratamiento normalmente se debe limitar a una inyección única para el inicio del tratamiento, con una duración máxima de 2 a 3 días en casos excepcionales justificados (por ejemplo, cuando no se pueden utilizar otras vías de administración).

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 3.4).

Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente así como la respuesta al tratamiento.

**Poblaciones especiales****Ancianos (ver sección 4.2):**

En los ancianos, la dosis recomendada en pacientes ancianos es de 7,5 mg al día (media ampolla de 1,5 ml) (ver también la sección "Pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios" y la sección 3.4).

Pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios (ver sección 3.4)

Los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas, por ejemplo con antecedentes de patologías gastrointestinales o factores de riesgo para patologías cardiovasculares, el tratamiento debe comenzar el tratamiento con 7,5 mg al día (media ampolla de 1,5 mg) (ver sección 3.4).

**Insuficiencia renal (ver sección 4.2):**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave que no reciben diálisis (ver sección 3.3).

En los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal sometidos a hemodiálisis, la posología no deberá sobrepasar los 7,5 mg diarios (media ampolla de 1,5 mg).

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de la creatinina superior a 25 ml/min). (Para pacientes con fallo renal grave no dializado, ver sección 3.3).

Insuficiencia hepática (ver sección 4.2):

No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. (Para pacientes con alteración grave de la función hepática, ver sección 3.3).

Población Pediátrica

Meloxicam 15 mg/ 1,5 mL solución inyectable no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 3.3).

**Forma de administración**

**Vía Intramuscular**

Las inyecciones deben administrarse de modo estrictamente aséptica en la parte externa del cuadrante superior externo de la nalga, de manera profunda y lenta.

Cuando se repitan, se recomienda cambiar de lado en cada inyección. Es importante aspirar antes de inyectar, con el fin de asegurarse que la punta de la aguja no pinche un vaso sanguíneo. En caso de un dolor intenso en el momento de la inyección, detener esta inmediatamente.

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

Para un tratamiento adicional, se debe utilizar la vía de administración oral (tabletas).

**3.3 CONTRAINDICACIONES**

**Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:**

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 5.1
- 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo (véase la sección 3.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia)
- Niños y adolescentes menores de 18 años.
- 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.
- Antecedentes de hemorragia o perforación digestiva durante la terapia con un AINE.
- Úlcera péptica activa o reciente, antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia recurrente (2 o más episodios distintos de hemorragia o de ulceración confirmados).
- Insuficiencia hepatocelular grave.
- Insuficiencia renal grave sin diálisis.
- Hemorragia gastrointestinal, antecedente de hemorragia cerebral o de cualquier otra naturaleza
- Trastornos hemostáticos o tratamiento anticoagulante en curso (contraindicación relacionada con la vía intramuscular).
- 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.

### 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Puede minimizarse la aparición de efectos adversos usando dosis más bajas durante un período de tratamiento corto, necesario para el alivio de los síntomas. (Ver sección 3.2 y párrafo “Efectos gastrointestinales” y “Efectos cardiovasculares” a continuación)
- En caso de que el efecto terapéutico sea insuficiente, no debe sobrepasarse la dosis máxima recomendada ni asociar el tratamiento con otro AINE, debido al riesgo de aumento de la toxicidad sin ventajas terapéuticas probadas.

Debe evitarse el uso concomitante de Meloxicam con otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

El uso de meloxicam no es apropiado para el tratamiento del dolor agudo.

En ausencia de mejora tras algunos días, debe reevaluarse el beneficio del tratamiento.

- En caso de antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica, se recomienda asegurarse de la curación completa de estas enfermedades antes de iniciar el tratamiento con meloxicam. En pacientes tratados con meloxicam y con antecedentes de este tipo, controle sistemáticamente cualquier posible aparición de la enfermedad.

#### **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. Debe preverse un tratamiento protector de la mucosa (por ejemplo misoprostol o inhibidor de la bomba de protones) para estos pacientes, así como para los pacientes que requieren un tratamiento con una dosis baja de aspirina o tratados con otros medicamentos susceptibles de aumentar el riesgo gastrointestinal (véase a continuación y la sección 3.5).

#### **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 que presentan antecedentes gastrointestinales, sobre todo si se tratan de pacientes ancianos, deben indicar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular sangrados gastrointestinales), concretamente al comienzo del tratamiento. En los pacientes que reciban tratamientos susceptibles de aumentar el riesgo de ulceración o de hemorragia, como heparina en el tratamiento curativo o en ancianos, los demás medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o el ácido acetilsalicílico administrados a dosis  $\geq 500$  mg por dosis o  $\geq 3$  g al día, no se recomienda la asociación con meloxicam (véase la sección 3.5).

*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.

En caso de aparición de hemorragia o de ulceración que se produce en un paciente que recibe meloxicam, debe detenerse el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con prudencia y con una estricta vigilancia en enfermos que presentan antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), debido a un riesgo de agravamiento de la patología (véase la sección 3.8)

**Eventos trombóticos 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 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 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):

- 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 meloxicam, 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 meloxicam en caso de que la hipertensión 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 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 trombóticos 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 tromboticos 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 cardiaca 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.

### **Reacciones cutáneas**

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y síndrome de Lyell (SDL), durante el uso de meloxicam. Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de la enfermedad, y deben vigilarse estrechamente las reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ o SDL se produce durante las primeras semanas de tratamiento. Si se presentan síntomas o signos del SSJ o del SDL (por ejemplo erupción cutánea activa, asociada a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), debe detenerse el tratamiento con meloxicam. El diagnóstico precoz y la detención inmediata de cualquier medicamento sospechoso permiten obtener mejores resultados en la atención del SSJ y SDL. La detención precoz del tratamiento se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SSJ o SDL durante el uso de meloxicam, no debe volver a administrarse meloxicam en este paciente.

### **Parámetros de la función hepática y renal**

En la mayor parte de los AINEs, se han observado elevaciones ocasionales de los niveles de las transaminasas séricas, aumentos de bilirrubina o de otros indicadores de la función hepática, aumentos del nivel de creatinina, ácido úrico y trastornos de otros parámetros biológicos. En la mayoría de los casos, se trata de anomalías transitorias y discretas. Si la anomalía resulta ser significativa o persistente, debe interrumpirse la administración de meloxicam y realizarse los exámenes apropiados.

**Insuficiencia renal funcional**

Los AINEs pueden inducir una insuficiencia renal funcional mediante la reducción de la filtración glomerular, debido a su acción inhibitoria sobre el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales. Este efecto adverso depende de la dosis. Se recomienda una vigilancia estrecha de la función renal, incluido el volumen de producción de orina, al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis 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
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥10)

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

La dosis de meloxicam no debe sobrepasar los 7,5 mg en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal y que se someten a hemodiálisis.

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

**Retención de sodio, potasio y agua**

Puede producirse retención de sodio, potasio y agua y una interferencia en los efectos natriuréticos de los diuréticos con el uso de AINE. Además, puede producirse una disminución del efecto antihipertensor de los medicamentos antihipertensores (véase la sección 3.5).

En consecuencia, en pacientes predispuestos pueden producirse o agravarse edemas, insuficiencia cardíaca o hipertensión. Por tanto, es necesaria una vigilancia clínica para los pacientes en riesgo (véanse las secciones 3.2 y 3.3).

**Hiperpotasemia**

Puede favorecerse una hiperpotasemia en caso de diabetes o durante el tratamiento concomitante con medicamentos conocidos por su efecto de aumento de la potasemia (véase la sección 3.5). En estos casos se recomienda una vigilancia regular de los niveles de potasio.

**Asociación con pemetrexed**

En los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que reciben un tratamiento con pemetrexed, debe interrumpirse el tratamiento con meloxicam durante al menos cinco días antes, el mismo día y al menos los dos días siguientes a la administración de pemetrexed (véase la sección 3.5).

**Otras advertencias y precauciones**

A menudo, los efectos adversos son peor tolerados en ancianos, pacientes frágiles o debilitados, que requieren por tanto una mayor vigilancia. Como con otros AINEs,

debe extremarse la prudencia en ancianos, cuyas funciones renal, hepática y cardíaca están alteradas con frecuencia.

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de efectos adversos a los AINEs, en particular la hemorragia gastrointestinal y de perforaciones que pueden ser mortales (véase la sección 3.2).

Como cualquier AINE, el meloxicam puede enmascarar los síntomas de una infección subyacente.

Al igual que con cualquier AINE administrado por vía intramuscular, pueden ocurrir abscesos y necrosis a nivel del sitio de la inyección.

Meloxicam puede alterar la fertilidad. Su uso no es recomendable para mujeres que desean concebir. En las mujeres que tienen dificultad para concebir, o en las que las investigaciones de la función reproductora están en proceso, se deben considerar la interrupción de tratamiento con meloxicam (véase la sección 3.6).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 1,5 ml, es decir, puede considerarse exento de sodio.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

#### **Riesgos derivados de la hiperpotasemia:**

Determinados medicamentos o clases terapéuticas son susceptibles de favorecer la aparición de hiperpotasemia: las sales de potasio, los diuréticos que aumentan la potasemia, los inhibidores de la enzima convertidora, los antagonistas de la angiotensina II, los antiinflamatorios no esteroideos, las heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), la ciclosporina, el tacrolimus y la trimetoprima.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de la existencia de factores asociados.

Este riesgo aumenta cuando se administran los medicamentos mencionados anteriormente en asociación con meloxicam.

#### **Interacciones Farmacodinámicas:**

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

No se recomienda la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis  $\geq 500$  mg como ingestión única o  $\geq 3g$  como cantidad total diaria (ver sección 3.4).

- **Corticoides (p. ej. los Glucocorticoides):**

El uso concomitante con corticoides exige prudencia debido al aumento del riesgo de ulceración y de hemorragia gastrointestinal.

- **Anticoagulantes o heparina:**

Riesgo aumentado considerablemente de hemorragia, mediante inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal.

Los AINEs son susceptibles de aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina (véase la sección 3.4). No se recomienda la administración concomitante de AINE y de anticoagulantes o de heparina administrados a dosis terapéuticas en el paciente anciano. Debido a su administración intramuscular, la solución de meloxicam está contraindicada en pacientes tratados con

anticoagulantes (véanse las secciones 3.3 y 3.4).

En los demás casos (por ejemplo a dosis preventivas), se exige prudencia durante la administración de heparina debido a un riesgo hemorrágico aumentado.

- **Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:**  
Riesgo aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):**  
Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- **Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II:**  
Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros agentes antihipertensores. En determinados pacientes que presentan una función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o determinados pacientes ancianos), la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o de un antagonista de los receptores de la angiotensina II con tratamientos que inhiben la ciclooxigenasa puede conllevar un nuevo deterioro de la función renal, incluida una insuficiencia renal aguda, generalmente reversible. En consecuencia, cualquier asociación de este tipo debe administrarse con prudencia, en particular en ancianos. Los pacientes deben estar hidratados suficientemente y debe preverse una vigilancia de la función renal durante el inicio del tratamiento concomitante y después a intervalos regulares (véase la sección 3.4)
- **Otros fármacos antihipertensivos (p. ej.  $\beta$ -bloqueantes):**  
Como en el caso de los inhibidores de la enzima convertidora y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, puede producirse una disminución del efecto antihipertensor de los betabloqueantes (debido a la inhibición de prostaglandinas de efecto vasodilatador).
- **Inhibidores de la calcineurina (p.ej. ciclosporina, tacrolimus):**  
Los AINEs pueden potenciar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina a través de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento asociado se debe medir la función renal. Si se combina, se debe controlar la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.
- **Deferasirox:**  
La administración concomitante de meloxicam y de deferasirox puede aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Se recomienda prudencia durante la asociación de estos medicamentos.

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

- **Litio:**  
Los AINEs aumentan el nivel de litio (mediante la disminución de la excreción renal de litio) que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda la administración concomitante de litio y de AINE (véase la sección 3.4). Si no puede evitarse esta asociación, es necesaria una vigilancia estrecha del nivel de litio durante el inicio, en el transcurso y tras la detención del tratamiento con meloxicam.

- **Metotrexato:**

Los AINE pueden reducir la excreción tubular del metotrexato, lo que conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato. En consecuencia, no se recomienda la administración de AINE en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) (véase la sección 3.4).

También debe tenerse en cuenta este riesgo de interacción entre los AINE y el metotrexato en pacientes tratados con menores dosis de metotrexato, en particular en caso de alteración de la función renal.

En el caso de asociación, es necesaria una vigilancia del hemograma y de la función renal. Se tomarán precauciones particulares en caso de administración simultánea de metotrexato y el AINE durante tres días consecutivos, debido al riesgo de toxicidad asociado con los niveles plasmáticos elevados de metotrexato. Aunque la farmacocinética de metotrexato (15 mg / semana) no se modifica significativamente con la administración concomitante de meloxicam, se debe considerar el riesgo de una mayor toxicidad hematológica del metotrexato cuando se administran AINE (véase anteriormente) (véase la sección 3.8).

- **Pemetrexed:**

Durante el uso concomitante de meloxicam con pemetrexed en pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina que oscila entre 45 y 79 ml/min, debe interrumpirse el tratamiento con meloxicam durante al menos cinco días antes, el mismo día y al menos los dos días siguientes a la administración de pemetrexed. Si es necesaria la administración concomitante de meloxicam y de pemetrexed, los pacientes deben estar con vigilancia estrecha, en particular debido al riesgo de mielosupresión y de efectos adversos gastrointestinales.

En los pacientes que presentan una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min), no se recomienda la administración concomitante de meloxicam y de pemetrexed.

En los pacientes que tienen una función renal normal (aclaramiento de creatinina  $\geq$  80 ml/min), dosis de 15 mg de meloxicam pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, por consiguiente, aumentar la aparición de acontecimientos adversos debidos a pemetrexed. Por consiguiente, deben tomarse precauciones durante la administración concomitante de dosis de 15 mg de meloxicam con pemetrexed en pacientes que tienen una función renal (aclaramiento de creatinina  $\geq$  80 ml/min).

#### **Interacciones Farmacocinéticas. Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética del meloxicam**

- **Colestiramina:**

La Colestiramina acelera la eliminación de meloxicam al detener la circulación enterohepática.

Este efecto conlleva un aumento del aclaramiento de meloxicam del 50% y una disminución de la semivida a  $13 \pm 3$  horas. Esta interacción presenta una significación clínica.

**Interacciones farmacocinéticas: efectos de la combinación de meloxicam con otras drogas en la farmacocinética.***Antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida)*

El meloxicam se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático, para el cual aproximadamente dos tercios están mediados por enzimas del citocromo (CYP) P450 (predominantemente CYP 2C9 y, en menor medida, CYP3A4) y un tercio por otros mecanismos como la oxidación por peroxidasa. El riesgo de interacción farmacocinética debe considerarse cuando el meloxicam se administra concomitantemente con fármacos que se sabe que inhiben o que metabolizan CYP 2C9 y / o CYP3A4. Se pueden esperar interacciones a través de CYP 2C9 cuando se combinan con fármacos como los antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida), lo que puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y meloxicam. Los pacientes que usan meloxicam concomitantemente con sulfonilureas o nateglinida deben ser monitoreados de cerca por el riesgo de hipoglucemia.

No se ha detectado ninguna interacción farmacocinética directa, que presente una significación clínica, con los antiácidos, la cimetidina y la digoxina.

**Población Pediátrica**

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

**3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA****Embarazo**

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener un efecto perjudicial sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario o fetal. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos, tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las primeras fases del embarazo, sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, de malformación cardíaca y de gastrosquisis. El riesgo absoluto de malformación cardíaca aumenta de menos del 1% a aproximadamente el 1,5%. Se supone que este riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración del tratamiento.

En los animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas conlleva un aumento de las pérdidas previas y posteriores a la implantación y de la mortalidad embriofetal. Además, se ha observado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas cardiovasculares, en animales que han recibido un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el transcurso del periodo de organogénesis.

A menos que se establezca claramente la necesidad, ha de evitarse el uso de meloxicam en el transcurso del primer y del segundo trimestre del embarazo.

En caso de uso de meloxicam en una mujer que desea concebir, o en el transcurso del primer o del segundo trimestre del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deben mantenerse lo más bajas posible.

En el transcurso del tercer trimestre, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

- Al feto:
  - A una toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del canal arterial e hipertensión pulmonar)
  - A una alteración de la función renal que puede progresar a insuficiencia renal

con oligohidramnios.

- La madre y el neonato, al final del embarazo:
- A un aumento del tiempo de sangrado, efecto antiagregante, que puede aparecer incluso a una dosis muy baja
- A una inhibición de las contracciones uterinas que conllevan un trabajo de parto retardado o prolongado

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

### **Lactancia**

Aunque no se dispone de datos específicos en humanos para meloxicam, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Se ha encontrado meloxicam en la leche de los animales lactantes. Por tanto, no se recomienda la administración de meloxicam en caso de lactancia.

### **Fertilidad**

Meloxicam, como cualquier medicamento que inhibe la síntesis de ciclooxigenasa y prostaglandina, puede alterar la fertilidad. Su uso no es recomendable para mujeres que desean concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o en quienes la investigación de la función reproductiva está en progreso, deben considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

## **3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

No se ha efectuado ningún estudio específico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, teniendo en cuenta su perfil farmacodinámico y los efectos adversos notificados, es poco probable que meloxicam afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, en caso de aparición de trastornos de la visión, concretamente una visión borrosa, mareos, somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central, se recomienda abstenerse de conducir y utilizar máquinas.

## **3.8 REACCIONES ADVERSAS**

### **a) Descripción general**

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de determinados AINEs (sobre todo cuando se usan a dosis elevadas y durante un largo periodo) puede asociarse con un ligero aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (véase la sección 3.4).

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

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, a veces mortales, en particular en ancianos, (véase la sección 3.4). Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de una proctocolitis o de enfermedad de Crohn (véase la sección 3.4) tras la administración de AINE. Con menos frecuencia, se han observado gastritis.

Se han notificado efectos adversos cutáneos graves: síndrome de Stevens•Johnson

y síndrome de Lyell (véase la sección 3.4).

Las frecuencias de los acontecimientos notificados a continuación se basan en las tasas de aparición de los efectos adversos observados en el transcurso de 27 ensayos clínicos, con una duración del tratamiento de al menos 14 días. Los datos proceden de ensayos clínicos realizados con 15197 pacientes tratados con dosis orales diarias de 7,5 o 15 mg de meloxicam en forma de comprimidos o de cápsulas de gel en periodos que van hasta 1 año.

También se mencionan los efectos adversos puestos de manifiesto durante notificaciones espontáneas tras la comercialización del producto.

Los efectos adversos se han clasificado en función de su incidencia usando la siguiente clasificación:

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

#### **b) Tabla de reacciones adversas**

##### Afecciones hematológica y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: anomalías del hemograma completo (incluyendo fórmula leucocitaria diferencial), leucopenia, trombopenia.

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

##### Afecciones del sistema inmunológico

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

Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.

##### Afecciones psiquiátricas

Raras: Alteraciones del estado de ánimo (depresión), pesadillas.

Frecuencia no conocida: Estados de confusión (aturdimiento), desorientación.

##### Afecciones del sistema nervioso

Frecuentes: Cefaleas.

Poco frecuentes: Mareo, somnolencia.

##### Afecciones oculares

Raras: Trastornos de la vista incluyendo visión borrosa; conjuntivitis.

##### Afecciones del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Tinnitus

##### Afecciones cardíacas.

Hipertensión, insuficiencia cardíaca.

Raras: Palpitaciones

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en asociación con un tratamiento con AINEs.

##### Afecciones vasculares

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

##### Afecciones respiratorias, torácicos y mediastínicas

Raras: Asma en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs.

##### Afecciones gastrointestinales

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales tales como dispepsias, náuseas,

vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea.  
Poco frecuentes: hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructos.  
Raras: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis  
Muy raras: Perforación o sangrado gastrointestinal.  
Frecuencia no conocida: pancreatitis  
Las hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales pueden, en ocasiones, ser graves y potencialmente mortales, especialmente en pacientes ancianos (ver sección 3.4).

#### Afecciones hepatobiliares

Hepatotoxicidad

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

Muy raros: Hepatitis

#### Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, exantema

Raras: Reacciones adversas cutáneas graves Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de la Lyell, urticaria.

Muy raras: Dermatitis ampollosa, eritema multiforme

Frecuencia no conocida: Reacción de fotosensibilidad

#### Afecciones del riñón y de las vías urinarias

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasemia (ver sección 3.4. y sección 3.5), alteración en las pruebas de la función renal (aumento de la creatinina sérica y/o urea sérica).

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

#### Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.

Frecuencia no conocida: infertilidad femenina, ovulación tardía.

#### Afecciones generales y anomalías en el sitio de administración

Frecuentes: Hinchazón en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección.

Poco frecuente: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores

### **c) Informaciones referentes a casos individuales graves o reacciones particularmente frecuentes**

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

### **d) Efectos adversos no observados en la actualidad con el medicamento, pero que generalmente se sabe que están relacionados con la administración de otros compuestos de la misma clase**

Lesiones renales orgánicas que conllevan una insuficiencia renal aguda: se han notificado casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis de la papila renal (véase la sección 3.4).

#### Declaración de efectos adversos sospechados

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.

\*Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se

encuentre descrita.

### 3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

#### Síntomas

En caso de sobredosis aguda con AINE, los síntomas se limitan a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, generalmente reversibles con un tratamiento adaptado. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales. Una sobredosis grave puede conducir a hipertensión, insuficiencia renal aguda, daño hepático, dificultad para respirar, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y parada cardíaca. Se han notificado reacciones anafilactoides en el transcurso de tratamientos con AINE y pueden aparecer en caso de sobredosis.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis con AINE, debe instaurarse un tratamiento sintomático adaptado. Durante un ensayo clínico, se evidenció una aceleración de la eliminación de meloxicam tras la administración por vía oral de colestiramina (4 g, 3 vez al día).

## 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos, medicamentos no esteroideos, Oxicam, 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 de meloxicam en modelos clásicos de inflamación. Como todos los AINE, su mecanismo de acción preciso sigue sin conocerse.

Sin embargo, existe al menos un modo de acción común para todos los AINE, incluido el meloxicam: la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, mediadores conocidos de la inflamación.

### 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### Absorción

El meloxicam se absorbe por completo tras inyección intramuscular. En comparación con la vía oral, la biodisponibilidad relativa es próxima al 100%. No es necesaria una adaptación de la dosis en caso de paso de la forma inyectable a una formulación destinada a la administración por vía oral. Tras la inyección I.M. de una dosis de 15 mg, se alcanza la concentración plasmática máxima del orden de 1,6 a 1,8 µg/ml en de 1 a 6 horas.

#### Distribución

El meloxicam se une muy fuertemente a las proteínas plasmáticas, esencialmente a albumina (99%). Penetra en el líquido sinovial donde alcanza concentraciones correspondientes a aproximadamente la mitad de la concentración plasmática. El volumen de distribución es pequeño, de aproximadamente 11 litros tras la administración i.m. o i.v., y muestra variaciones interindividuales del orden del 7 al 20%. El volumen de distribución tras la administración de dosis orales múltiples de meloxicam (de 7,5 a 15 mg) es de aproximadamente 16 litros con coeficientes de variación que van del 11 al 32%.

#### Biotransformación

PI: PE\_MELOXICAM\_SOL-INY\_15MG1-5ML\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0190001  
Annotated: VV-LBL-0190000

PIL ASOCIADO: PE\_MELOXICAM\_TAB\_15MG\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0190003  
Annotated: VV-LBL-0190002

El meloxicam se metaboliza a nivel hepático. Se han identificado en la orina cuatro metabolitos diferentes, todos farmacológicamente inactivos.

El metabolito principal, el 5'-carboximeloxicam (correspondiente al 60% de la dosis) se forma mediante oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, que también se excreta en menor medida (correspondiente al 9% de la dosis). Estudios *in vitro* sugieren que el CYP2C9 desempeña un importante en esta ruta metabólica, con una contribución menor de la isoenzima CYP3A4. La actividad peroxidasa origina probablemente los otros dos metabolitos, que corresponden respectivamente al 16 y al 4% de la dosis administrada.

#### **Eliminación**

El meloxicam se elimina principalmente en forma de metabolitos, la mitad por vía urinaria y la mitad por vía fecal. Menos del 5% de la dosis diaria se excreta en forma inalterada en las heces, solo se encuentran trazas de meloxicam inalterado en la orina.

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

#### **Linealidad / no linealidad**

Los parámetros farmacocinéticos de meloxicam son lineales entre las dosis terapéuticas de 7,5 a 15 mg tras la administración por vía oral o intramuscular.

#### **Poblaciones particulares**

##### **Pacientes que presentan una insuficiencia hepática /renal:**

Una insuficiencia hepática o renal en un estadio de leve a moderado, no presenta una influencia significativa sobre los parámetros farmacocinéticos de meloxicam. Los sujetos que presentan insuficiencia renal moderada tienen una eliminación total del medicamento significativamente más elevada. La unión a proteínas se reduce en pacientes que presentan insuficiencia renal terminal. En los casos de insuficiencia renal terminal, el aumento del volumen de distribución puede conllevar un aumento de las concentraciones de la fracción libre de meloxicam. No debe sobrepasarse la dosis diaria de 7,5 mg en este caso (véase la sección 3.2).

##### **Pacientes ancianos:**

Los hombres ancianos presentan parámetros farmacocinéticos medios similares a los de los hombres jóvenes. Las mujeres ancianas muestran valores de ASC más elevados y una semivida de eliminación más larga en comparación con sujetos jóvenes de los dos sexos. El aclaramiento plasmático medio en estado de equilibrio en ancianos es ligeramente menor que el observado en pacientes más jóvenes.

### **4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

El perfil toxicológico de meloxicam observado durante los estudios preclínicos es idéntico al de los AINE: ulceraciones y erosiones gastrointestinales, necrosis de papilas renales a dosis elevadas durante la administración crónica en dos especies animales.

Los estudios de reproducción por vía oral han evidenciado una reducción del número de ovulaciones, una inhibición de la tasa de implantación y efectos embriotóxicos (aumento de la tasa de resorción) para dosis maternotóxicas de 1 mg/kg y más en la rata. Estudios de toxicidad sobre la reproducción en la rata y el conejo no evidenciaron efectos teratogénicos hasta dosis orales de 4 mg/kg en la

rata y de 80 mg/kg en el conejo.

Estas dosis eran 5 a 10 veces superiores a las utilizadas en la clínica (7,5•15 mg), basándose en una dosis expresada en mg/kg (para una persona de 75 kg).

Se han observado efectos fetotóxicos al final de la gestación, comunes para todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No se observó ningún efecto mutagénico durante las pruebas *in vitro* e *in vivo*. El meloxicam no ha mostrado ser carcinogénico ni en la rata, ni en el ratón, a dosis netamente superiores a las usadas en la clínica.

## 5. DATOS FARMACEUTICOS

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Meglumina  
Polietilenglicol  
Poloxamer  
Cloruro de sodio  
Glicina  
Propilenglicol  
Hidróxido de sodio  
Agua para inyección.

### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

### 5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.

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

### 5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

### 5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Sólo debe usarse una solución nítida y exentan de partículas. Únicamente para un solo uso, se debe desechar la solución no utilizada.

## 6. REFERENCI

- ANSM  
01/2020  
BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
- Alerta R.D.N. 6482 2020-DIGEMID/DPF/MINSA

## 7. REVISIÓN LOCAL

Versión 2

Noviembre/2020