

**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.

**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.
- Hipersensibilidad a moléculas de actividad similar, por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico. Meloxicam 15 mg/ 1,5 mL solución inyectable, no debería ser administrado en pacientes que desarrollaron asma, pólipos nasales, angiodema de Quincke o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro AINE
- 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 hepatócelular 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.

### **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 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**

Se han notificado hemorragias, ulceraciones o perforaciones gastrointestinales a veces mortales con todos los AINE, independientemente del momento del tratamiento, sin que haya habido necesariamente signos de alerta o antecedentes de efectos adversos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, de ulceración o de perforación gastrointestinal aumenta con la dosis usada en pacientes que presentan antecedentes de úlcera, en particular en caso de complicación de tipo hemorragia o de perforación (véase la sección 3.3) así como en ancianos. En estos pacientes, debe comenzarse el tratamiento con la menor posología posible. 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).

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).

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)

### **Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se requieren recomendaciones y una vigilancia adecuada en pacientes que presentan antecedentes de hipertensión y/o de insuficiencia cardíaca de leve a moderada, casos de retención hidrosalina y de edema que se han notificado en asociación con el tratamiento con AINE.

Se recomienda una vigilancia clínica de la presión arterial en pacientes en riesgo en el transcurso del tratamiento con meloxicam, y más particularmente en el momento del inicio del tratamiento.

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de determinados AINEs, incluido meloxicam, (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). Actualmente, los datos son insuficientes como para descartar este aumento del riesgo para meloxicam.

Los pacientes que presentan hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, y/o que tienen antecedentes de accidente cerebrovascular (incluido accidente isquémico transitorio) sólo deben tratarse con meloxicam después de un examen detenido.

Debe prestarse una atención similar antes del inicio de cualquier tratamiento a largo plazo en pacientes que presentan factores de riesgos para patologías cardiovasculares (como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo).

#### **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).

#### **Hiperpotasiemia**

Puede favorecerse una hiperpotasiemia en caso de diabetes o durante el tratamiento concomitante con medicamentos conocidos por su efecto de aumento de la potasiemia (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 hiperpotasiemia:**

Determinados medicamentos o clases terapéuticas son susceptibles de favorecer la aparición de hiperpotasiemia: las sales de potasio, los diuréticos que aumentan la potasiemia, 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 tacrolímús y la trimetoprima.

La aparición de hiperpotasiemia 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  $\geq 3$ g 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  $\beta$ -bloqueantes (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 están 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 ó 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, pesadillas.

Frecuencia no conocida: Estados de confusión, 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.

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 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

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: 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

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 exenta de partículas. Únicamente para un solo uso, se debe desechar la solución no utilizada.

**6. REFERENCIA**

ANSM

01/2020

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

**7. REVISIÓN LOCAL**

Versión 1

Julio/2020