



FICHA TÉCNICA

MELSOL® 15 mg/1.5 mL Solución para inyección

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

MELSOL® 15 mg/ 1.5 mL

Meloxicam

Solución para inyección

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Meloxicam 15 mg

Excipientes: Meglumina, olietilenglicol, Poloxamer, Cloruro de sodio, glicina apirogena, 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. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intramuscular

Dosis

Una inyección de 15 mg una vez al día.

NO EXCEDER LA DOSIS DE 15 MG/DÍA.

La terapéutica debe normalmente ser limitada a una única inyección para el inicio del tratamiento, con una extensión máxima de 2 a 3 días en casos excepcionales justificados (es decir, cuando otras vías de administración no son posibles). Los efectos indeseables pueden ser minimizados utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo necesario para controlar los síntomas (lea sección 4.4).

La necesidad de alivio sintomático del enfermo y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente

Poblaciones especiales

Enfermos de edad avanzada (lea sección 4.2):

La dosis recomendada para los enfermos de edad avanzada es de 7,5 mg por día. (Mitad de una ampolla de 1,5 ml) (lea también las secciones 3.2 "Enfermos con riesgo agravado de reacciones adversas" y 3.4).

Enfermos con riesgo agravado de reacciones adversas (lea sección 3.4)

En enfermos con riesgo agravado de reacciones adversas, por ejemplo: historia de enfermedad gastrointestinal o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, el tratamiento debe ser iniciado con dosis de 7,5 mg por día (mitad de una ampolla de 1,5 ml).

Compromiso renal (lea sección 4.2):

Este medicamento es contraindicado en casos de insuficiencia renal grave no sometida a diálisis (lea sección 3.3).

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

La reducción de dosis para los enfermos con insuficiencia renal liviana a moderada no es necesaria (es decir, enfermos con una depuración de creatinina superior a 25 ml/min).

Compromiso hepático (lea sección 4.2):

No es necesario el ajuste de la dosis para los enfermos con compromiso hepático liviano a moderado. (En casos de enfermos con insuficiencia hepática grave, lea sección 3.3)

Población pediátrica:

Melsol® 15 mg/1.5 mL solución inyectable es contraindicado para niños y jóvenes con edad inferior a 18 años (lea sección 3.3).

Melsol® 15 mg/1.5 mL solución inyectable es administrado por inyección intramuscular profunda en el cuadrante superior externo de la nalga, usando una técnica de asepsia rígida. En casos de administración repetida, se recomienda la alternancia entre los lados izquierdo y derecho. Antes de inyectar, es importante confirmar que la punta de la aguja no se encuentre dentro de un vaso.

La inyección deberá ser interrumpida de inmediato en caso de dolor acentuado durante la inyección.

En casos de prótesis en las caderas, la inyección deberá ser realizada del lado contralateral.

Para el seguimiento del tratamiento, la vía de administración oral (comprimidos) debe ser utilizada.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Este medicamento es contraindicado para las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier uno de los excipientes mencionados en la sección 5.1.
- Tercer trimestre de embarazo (ver sección 3.6 “Fertilidad, embarazo y lactancia”);
- Niños y jóvenes con edad inferior a 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.
- Historia de hemorragia gastrointestinal o perforaciones, relacionadas con terapias anteriores con AINEs.
- Úlcera/hemorragia péptica activa o historia de úlcera/hemorragia péptica recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia hepática grave.

- Insuficiencia renal grave no sometida a diálisis.
- Hemorragia gastrointestinal, historia de hemorragia cerebrovascular u otras enfermedades hemorrágicas.
- Perturbaciones de la hemostasis o terapia concomitante con anticoagulantes (contraindicación relacionada con la vía de administración).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- En el contexto de la cirugía de injerto de revascularización de la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés). Aunque meloxicam NO se ha estudiado en esta población de pacientes, un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 estudiado en dicho entorno ha llevado a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos, infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones de la herida esternal.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los efectos indeseables pueden ser minimizados utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo necesario para controlar los síntomas (lea sección 3.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares, abajo descritos).

En el caso del efecto terapéutico revelarse insuficiente, la dosis máxima recomendada no debe ser excedida, ni se debe agregar otro AINE a la terapia, una vez que la toxicidad puede ser aumentada y no está comprobada cualquier ventaja terapéutica. La utilización concomitante de Melsol® 15 mg/1.5 mL con AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2, debe ser evitada.

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

En la ausencia de mejora tras varios días, el beneficio clínico del tratamiento debe ser reevaluado.

Deberá investigarse la existencia de antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica, visando asegurar su cura total antes de iniciar la terapia con Meloxicam. Por rutina, deberá prestarse atención al posible inicio de una recurrencia en enfermos tratados con meloxicam presentando antecedentes de este tipo.

Efectos gastrointestinales

Los AINE, incluido el meloxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, sangrado, ulceración y perforación en el esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINE. Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso GI superior grave con el tratamiento con AINE es sintomático. Se produjeron úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia grave o perforación causada por AINE en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en aproximadamente el 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, incluso la terapia con AINE a corto plazo no está exenta de riesgos.

La terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo: misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe ser considerada para estos enfermos, y también para los enfermos que necesiten la administración concomitante de bajas dosis de ácido acetilsalicílico, u otros fármacos susceptibles de aumentar el riesgo gastrointestinal (lea 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 enfermos con historia de toxicidad gastrointestinal, particularmente las personas de edad avanzada deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) particularmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución con enfermos que reciben medicamento concomitante que puede aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, nombradamente heparina como tratamiento curativo o administrada en geriatría, u otros antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 500 mg como toma única o ≥ 3 g como dosis diaria total, en combinación con meloxicam no es recomendada (lea 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 casos de hemorragia gastrointestinal o ulceración en enfermos que toman meloxicam, el tratamiento debe ser interrumpido.

Los AINEs deben ser administrados con precaución en enfermos con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), una vez que estas condiciones pueden ser exacerbadas (lea 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 trombóticos CV recurrentes. Si meloxicam se usa en pacientes con un IM reciente, vigile a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca y edema

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

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

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

Reacciones cutáneas

Reacciones cutáneas graves, algunas de las cuales, fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido notificadas muy raramente en asociación con la utilización de AINEs (lea sección 3.8).

Los enfermos parecen estar en riesgo elevado para estas reacciones luego del inicio de la terapia: la manifestación de la reacción ocurre, en la mayoría de los casos, en el primer mes de tratamiento. Melsol® 15 mg/1.5 mL debe ser suspendido a la primera manifestación de erupción cutánea, lesiones a nivel de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Han sido reportadas reacciones cutáneas potencialmente fatales del síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de meloxicam. Los enfermos deben ser advertidos acerca de los signos y síntomas y cuidadosamente monitoreados para las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para que ocurra el SJS o NET es durante las primeras semanas del tratamiento. Si existen signos o síntomas de SJS o NET (p. ej. Erupción cutánea progresiva, frecuentemente con ampollas o lesiones de las mucosas), el tratamiento con meloxicam debe ser interrumpido. Los mejores resultados en el tratamiento de SJS y NET provienen de un diagnóstico precoz e inmediata suspensión de cualquier medicamento sospechoso. Una suspensión precoz está asociada con un mejor pronóstico. Si el enfermo desarrolló SJS o NET con el uso de meloxicam,

meloxicam no deberá ser reiniciado en este paciente.

Parámetros de la función hepática y renal

Por lo que se verifica con la mayoría de los AINEs, han sido notificados casos de aumento ocasional de los niveles séricos de las transaminasas, aumento de los niveles de bilirrubina en el suero o de otros parámetros de la función hepática, bien como aumento de los niveles séricos de creatinina y de azoto ureico de la sangre y otras alteraciones laboratoriales. La mayoría de ellos involucró anomalías discretas y transitorias. Caso algunas de estas anomalías se presenten significativas o persistentes, debe proceder con la suspensión de la administración de Melsol® 15 mg/1.5 mL y realizar los estudios adecuados.

Insuficiencia renal funcional

Al inhibir la vasodilatación de las prostaglandinas renales, los AINEs pueden inducir a una insuficiencia de la función renal, por reducción de la filtración glomerular. Este acontecimiento adverso depende de la dosis. En el inicio del tratamiento, o después de aumentar la dosis, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la función renal, incluyendo el volumen de diuresis, en enfermos que presenten los siguientes factores de riesgo:

- Edad avanzada;
- Tratamientos concomitantes tales como, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (lea sección 3.5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción);
- Hipovolemia (resultado de cualquier causa)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía de Lupus
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25g/l o clasificación Child-Pugh $\geq$ 10).

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

La dosis de meloxicam en enfermos con insuficiencia renal terminal sujetos a hemodiálisis no debe exceder los 7,5 mg. No es necesaria la reducción de la dosis en enfermos con compromiso renal liviano o moderado (es decir, en enfermos con depuración de la creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua

Puede ocurrir inducción de la retención de sodio, potasio y agua e interacción con los efectos natriuréticos de los diuréticos con AINEs. Sumado a eso, puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de los medicamentos antihipertensivos (lea sección 3.5). Consecuentemente, puede haber precipitación o exacerbación de edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión, en enfermos susceptibles. Así, es necesario monitoreo clínico de los enfermos en riesgo (lea sección 3.2 y 3.3).

Hipercalcemia

Hipercalcemia puede ser inducida por la diabetes o por tratamiento concomitante conocido por aumentar la calcemia (lea sección 3.5). En estos casos, debe ser realizado monitoreo regular de los

valores de potasio.

Otras advertencias y precauciones especiales de utilización

Las reacciones adversas son habitualmente menos bien toleradas en individuos de edad avanzada, fragilizados o debilitados, en los cuales está, por consiguiente, indicado un monitoreo atento. Por lo que se verifica con otros AINEs, es necesaria especial precaución con las personas de edad avanzada, que presentan con frecuencia una deterioración de la función renal, hepática y cardíaca. Las personas de edad avanzada manifiestan una frecuencia aumentada de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación que pueden ser fatales (lea sección 3.2).

Por lo que se verifica con otros AINEs, el meloxicam puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa latente.

Por lo que se verifica con otros AINEs, administrado por vía intramuscular, pueden ocurrir abscesos y necrosis en el local de la inyección.

El uso de meloxicam puede disminuir la fertilidad, no siendo por eso recomendado a las mujeres que están intentando quedarse embarazadas. En casos de mujeres que presenten dificultades para embarazar o cuya infertilidad esté en investigación, debe considerarse la interrupción de la terapia con meloxicam (lea sección 3.6).

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Riesgos relacionados con hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos pueden inducir a la hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroides, heparinas (bajo peso molecular o no fraccionada), ciclosporina, tacrolimús y trimetoprima.

El inicio de la hiperpotasemia puede depender de la existencia de factores asociados.

Este riesgo es aumentado cuando los medicamentos mencionados arriba son coadministrados con meloxicam.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y ácido acetilsalicílico:

No se recomienda la administración concomitante con otros AINEs, incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 1 g como toma única, o ≥ 3 g como dosis diaria total, no es recomendada.

Corticosteroides (por ejemplo, Glucocorticoides):

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

Anticoagulantes o heparina administrados en geriatría o en dosis curativas:

Existe un riesgo aumentado de hemorragia debido a la inhibición de la función plaquetaria y de la lesión de la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos de anticoagulantes, tales como la warfarina (lea sección 3.3 y 3.4). No se recomienda la administración concomitante de

AINEs y de anticoagulantes o heparina administrados en geriatría o en dosis curativa (lea sección 3.4).

En los demás casos de utilización de heparina, es necesaria precaución debido a un riesgo aumentado de hemorragia.

Es necesario un atento monitoreo del INR en el caso de ser imposible evitar este medicamento concomitante.

Fármacos trombolíticos y antiplaquetarios:

Existe un riesgo aumentado de hemorragia debido a la inhibición de la función plaquetaria y de la lesión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs):

Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, IECA y Antagonistas de angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. En algunos enfermos con compromiso renal (p. ej.: enfermos deshidratados o enfermos de edad avanzada con compromiso de la función renal) la administración concomitante de un IECA o un antagonista de angiotensina II y de agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en deterioración adicional de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda, que es habitualmente reversible. Consecuentemente, la asociación debe ser administrada con cuidado, especialmente en enfermos de edad avanzada. Los enfermos deben ser adecuadamente hidratados y debe ser considerado el monitoreo de la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y periódicamente después de eso (lea también sección 3.4).

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej. Betabloqueadores):

Por lo que se verifica del caso anterior, puede ocurrir una disminución de la acción antihipertensiva de los betabloqueadores (debido a la inhibición de las prostaglandinas con acción vasodilatadora).

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

La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina puede ser potenciada por los AINEs por medio de efectos mediados por las prostaglandinas renales. La función renal debe ser mensurada durante la terapia combinada. Se recomienda un monitoreo atento de la función renal, en especial en los enfermos de edad avanzada.

Dispositivos intrauterinos:

Se observó una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINEs. La disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINEs ha sido notificada, pero se necesita confirmación.

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

Litio:

Se ha observado que los AINEs aumentan los niveles sanguíneos de litio (vía reducción de la excreción renal de litio), que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante del litio y de AINEs (lea sección 3.4). En el caso de esta asociación ser necesaria, debe procederse al

monitoreo atento del litio durante el inicio del tratamiento, el ajuste y suspensión de la terapia con meloxicam.

Metotrexato:

Los AINEs pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, aumentando, así, las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Por este motivo, no se recomienda la administración de AINEs a los enfermos que reciban concomitantemente dosis elevadas de metotrexato (superiores a 15 mg/semana) (lea sección 3.4).

El riesgo de que ocurra una interacción entre los preparados con AINEs y metotrexato también debe ser considerado en los enfermos que reciben dosis bajas de metotrexato, en especial los enfermos con insuficiencia renal. Caso sea necesario el tratamiento concomitante, es importante monitorear el total de las células sanguíneas y la función renal. Deben ser tomadas precauciones cuando existe administración de AINEs y de metotrexato en un intervalo de 3 días, caso en que se puede aumentar el nivel plasmático de metotrexato y provocar una adicción de la toxicidad.

A pesar de la farmacocinética del metotrexato (15 mg/semana) no tenga sido afectada significativamente por el tratamiento concomitante con meloxicam, se debe considerar la hipótesis de aumento de la toxicidad hematológica del metotrexato con el tratamiento con fármacos AINEs. (Lea sección 3.8)

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de otros fármacos en la farmacocinética del meloxicam

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam por medio de la interrupción de la circulación enterohepática, haciendo aumentar la depuración de meloxicam en 50% y disminuir la semivida para 13+3 horas. Esta interacción es clínicamente significativa.

Interacciones farmacocinéticas:

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

Antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida)

El meloxicam es eliminado casi que exclusivamente por metabolismo hepático, del cual, aproximadamente 2/3 son mediados por enzimas de citocromo (CYP) P450 (CYP 2C9 es la vía mayoritaria y CYP 3A4 es la vía minoritaria) y 1/3 por medio de otras vías, tales como oxidación por peroxidasa. El potencial para interacción farmacocinética debe ser llevado en cuenta cuando el meloxicam es administrado concomitantemente con fármacos que sean inhibidores o metabolizados por la CYP 2C9 y/o CYP 3A4. Las interacciones vía CYP 2C9 pueden ser esperadas en la combinación con antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida) y pueden llevar al aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos y del meloxicam. Los enfermos que tomen meloxicam concomitantemente con sulfonilureas o nateglinida deben ser atentamente monitoreados para hipoglucemia.

No se han detectado cualesquier interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre fármacos con respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de mala formación cardíaca y gastroscisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos de 1% para, aproximadamente, 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y duración del tratamiento. En animales, fue demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de la pérdida pre y post implantación y de la mortalidad embrionaria. Adicionalmente, fue reportado un aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales en los cuales el inhibidor de la síntesis de prostaglandina fue administrado durante el período organogénico.

Durante el primero y segundo trimestre de embarazo, el meloxicam no debe ser usado a menos que sea claramente necesario. Si el meloxicam es utilizado por mujeres que intentan quedarse embarazadas o durante el primero y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser mantenida la más baja posible y la duración del tratamiento debe ser la más corta posible.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con oclusión prematura del canal arterial e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal, que puede evolucionar para insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis.

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

- Posible prolongamiento del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede ocurrir inclusive en dosis bajas;
- Inhibición de las concentraciones uterinas, resultando en retraso o prolongamiento del trabajo de parto.

Consecuentemente, el meloxicam es contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Aunque no haya experiencia específica acerca del meloxicam en humanos, los AINEs son conocidos por transmitirse para la leche materna. El meloxicam fue detectado en la leche de animales en el período de lactancia. Por este motivo, no se recomienda la administración en mujeres en el período de lactancia.

Fertilidad

El uso de meloxicam, como con cualquier medicamento que inhiba la ciclooxigenasa / síntesis de prostaglandinas, puede comprometer la fertilidad y no es recomendado en mujeres que pretenden quedarse embarazadas. En mujeres que tienen dificultad de quedarse embarazadas, o que están en tratamiento de infertilidad, la retirada del meloxicam debe ser considerada.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No existen estudios específicos relativos a los efectos acerca de la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Todavía, basado en el perfil farmacodinámico y en las reacciones adversas relatadas, es probable que el meloxicam no influya o influya de forma insignificante estas capacidades. Sin embargo, en el caso de que ocurran perturbaciones visuales, incluyendo visión borrosa, mareos, somnolencia, vértigo u otras perturbaciones del sistema nervioso central, se aconseja que el individuo se abstenga de conducir o usar maquinaria.

3.8 REACCIONES ADVERSAS**a) Descripción general**

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que la administración de algunos AINEs (particularmente en dosis elevadas y en tratamiento prolongado) puede estar asociada a un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente vascular cerebral) (lea sección 3.4).

Han sido notificados casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con la terapia con AINEs.

Los efectos adversos más frecuentes observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, perforaciones o hemorragia gastrointestinal, por veces fatales, particularmente en las personas de edad avanzada (lea sección 3.4). Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (lea sección 3.4 – Advertencias y precauciones especiales de utilización) han sido notificadas tras la administración. Menos frecuentemente, ha sido observada gastritis.

Han sido reportadas reacciones adversas cutáneas graves (RACG): Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (lea sección 3.4).

Las frecuencias de las reacciones adversas abajo indicadas se basan en las notificaciones correspondientes de acontecimientos adversos en 27 ensayos clínicos con una duración de tratamiento de, por lo menos, 14 días. La información está basada en ensayos clínicos que involucraron 15197 enfermos tratados con dosis orales diarias de 7,5 mg o 15 mg de meloxicam en comprimidos o cápsulas durante un período de hasta un año.

Están incluidas las reacciones adversas que han sido evidenciadas como resultado de reportes recibidos relativos a la administración del producto comercializado.

Las reacciones adversas han sido clasificadas con designaciones de frecuencia usando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ < $1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, < $1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, < $1/1000$); muy raro (< $1/10\,000$), desconocidos (no se pueden calcular con base en los datos disponibles).

b) Cuadro de reacciones adversas

Enfermedad en la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: Anemia

Raro: Cambios en el total sanguíneo (incluso recuento diferencial de glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia.

Han sido notificados casos muy raros de agranulocitosis (lea sección c).

Enfermedad del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacciones alérgicas no anafiláctica o anafilactoide

Desconocido: Choque anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides

Perturbaciones del foro psiquiátrico

Raro: Disturbios de humor (depresión), pesadillas

Desconocido: Estado confusional (aturdimiento), desorientación

Enfermedades del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Poco frecuente: Mareos, somnolencia

Trastornos oculares

Raro: Disturbios visuales, incluyendo visión borrosa, conjuntivitis

Trastornos del oído y del labirinto

Poco frecuentes: Vértigo

Raro: Acúfenos

Cardiopatías

Hipertensión, insuficiencia cardíaca.

Raro: Palpitaciones

Ha sido notificada insuficiencia cardíaca asociada al tratamiento con AINEs.

Vasculopatías

Poco frecuente: Aumento de la presión arterial (lea sección 3.4), afrontamiento

Enfermedades respiratorias, torácicas y del mediastino

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

Enfermedades gastrointestinales

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

Poco frecuentes: Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructación

Raro: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis

Muy raro: Perforaciones o sangrado gastrointestinal.

Desconocido: Pancreatitis

La hemorragia, formaciones de úlceras o perforaciones gastrointestinales pueden, por veces, ser graves y potencialmente fatales, en especial en las personas de edad avanzada (lea sección 3.4).

Afecciones hepatobiliares

Hepatotoxicidad

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

Muy raro: Hepatitis

Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, erupción cutánea

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

Muy raro: Dermatitis ampollosa, eritema multiforme,

Desconocido: Reacciones de fotosensibilidad

Enfermedades renales y urinarias

Poco frecuentes: Retención de agua y sodio, hiperpotasemia, (lea sección 3.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización y sección 3.5), exámenes de la función renal alterados (aumento de creatinina sérica y/o de la urea sérica)

Muy raro: Insuficiencia renal aguda especialmente en enfermos con factores de riesgo (lea sección 3.4)

Enfermedades de los órganos genitales y de la mama

Desconocido: Infertilidad femenina, retraso en la ovulación

Perturbaciones generales y cambios en el lugar de administración

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

Poco frecuente: Edema, incluyendo edema de los miembros inferiores

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

Se han referenciado casos muy raros de agranulocitosis en los enfermos tratados con meloxicam y otros fármacos potencialmente mielotóxicos (lea sección 3.5).

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

Lesión renal orgánica probablemente resultando en insuficiencia renal aguda; han sido notificados casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (lea 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 Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

Los síntomas tras la sobredosis aguda por AINEs son, normalmente, limitados a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, siendo, generalmente, reversibles con tratamiento de apoyo. Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal. De una intoxicación grave puede resultar en hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Han sido descritas reacciones anafilactoides con ingestión de dosis terapéuticas de AINEs, que podrán ocurrir tras una sobredosis.

Tratamiento

En casos de sobredosis, es necesario prestar a los enfermos cuidados de apoyo y sintomáticos. Durante un ensayo clínico, se demostró una remoción acelerada del meloxicam con 4 g de colestiramina oral administrada 3 veces al día.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: 9.1.6 – Aparato locomotor. Antiinflamatorios no esteroides. Oxicams, código ATC: M01AC06

Meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) de la familia de los oxicams, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

La actividad antiinflamatoria del meloxicam fue comprobada en modelos clásicos de la inflamación. Como se observa con otros AINEs, se desconoce su mecanismo de acción preciso. Todavía, existe por lo menos un mecanismo de acción común compartido por todos los AINEs (en los que se incluye el meloxicam): inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, conocidas mediadoras de la inflamación.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

El meloxicam es completamente absorbido tras la absorción intramuscular. La biodisponibilidad relativa, comparativamente con las vías de administración oral, llega a casi 100%. Por eso, no es necesario el cambio del ajuste de la dosis intramuscular para el tratamiento oral. Después de la administración de la inyección intramuscular de 15 mg, son alcanzadas concentraciones plasmáticas máximas de cerca de 1,6 – 1,8 µg/ml en un período de 1 – 6 horas.

Distribución

El meloxicam presenta una ligación muy significativa con las proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina (99%). El meloxicam penetra bien en el fluido sinovial, originando concentraciones correspondientes a, aproximadamente, la mitad de las presentes en el plasma.

El volumen de distribución es bajo, de aproximadamente 11 L tras la administración intramuscular u oral, presentando una variación interindividual en orden de 7 – 20%. El volumen de distribución tras la administración de dosis orales múltiples de meloxicam (7,5 a 15 mg) es cerca de 16 L con

coeficientes de variaciones entre los 11 y 32%.

Biotransformación

El meloxicam sufre una amplia biotransformación hepática. Han sido identificados cuatro metabolitos distintos del meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El principal metabolito, 5'-carboxy meloxicam (60% de la dosis), es formado por oxidación de un metabolito intermedio, 5'-hidroximetil meloxicam, también excretado en menor grado (9% de la dosis). Los estudios in vitro permiten sugerir que el CYP 2C9 posee un rol importante en esta vía metabólica, con una pequeña contribución de la isoenzima del CYP 3A4. Es probable que la actividad de la peroxidasa de los enfermos sea responsable por los otros dos metabolitos, que alcanzan 16% y 4% de la dosis administrada, respectivamente.

Eliminación

El meloxicam es excretado predominantemente en la forma de metabolitos y ocurre en igual grado en la orina y las heces. Menos de 5% de la dosis diaria es excretada inalterada en las heces, a pesar de que solo se excretan vestigios del compuesto-madre en la orina.

La semivida de eliminación promedia varía entre 13 y 25 horas tras la administración oral, intramuscular o intravenosa. La depuración plasmática total es de casi 7 – 12 ml/min, tras la administración de dosis únicas por vía oral, intravenosa o rectal.

Linealidad/no linealidad

El meloxicam presenta una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico de la dosis de 7,5 mg – 15 mg tras la administración por vía oral o intramuscular.

Poblaciones especiales

Enfermos con compromiso hepático/renal:

Ni el compromiso hepático, ni el compromiso renal, liviano a moderado, tienen un efecto sustancial en la farmacocinética del meloxicam. En individuos con compromiso renal moderado, se verificó un aumento significativo en la depuración total del fármaco. Se observa una reducida ligación a las proteínas en enfermos con insuficiencia renal terminal. En la insuficiencia renal terminal, el aumento en el volumen de distribución puede resultar en concentraciones superiores de meloxicam no ligado (lea secciones 3.2 y 3.3).

Personas de edad avanzada:

Las personas de edad avanzada del sexo masculino presentan parámetros farmacocinéticos similares, en promedio, a los de individuos jóvenes masculinos. En las personas de edad avanzada enfermas del sexo femenino se observan valores AUC aumentados y una semivida de eliminación más larga comparada con individuos jóvenes de ambos los sexos. La depuración plasmática promedia en el estado estacionario en individuos de edad avanzada fue, ligeramente, inferior a la referida para los individuos más jóvenes (lea sección 3.2).

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

En estudios preclínicos, se verificó que el perfil toxicológico del meloxicam es idéntico al de los AINEs: se acompañó el desarrollo de úlceras y erosiones gastrointestinales, necrosis papilar renal con dosis elevadas con la administración crónica en dos especies animales.

Los estudios de reproducción por vía oral en la rata demostraron una disminución de las ovulaciones e inhibición de la implantación, bien como efectos embriotóxicos (aumento de las reabsorciones) con dosis maternotóxicas iguales y superiores a 1 mg/kg. Estudios de toxicidad en la reproducción en ratas y conejos no demostraron teratogenicidad hasta dosis orales de 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis afectados han sido superiores a la dosis usada en la clínica (7,5 – 15 mg) por un factor de 10 a 5 veces en una dosis de mg/kg (persona de 75 kg). Han sido descritos efectos fetotóxicos en el final del embarazo, que son compartidos por todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas. Estudios no clínicos indican que el meloxicam puede ser encontrado en la leche de animales en el período de lactancia. No se observó ninguna evidencia de cualquier efecto mutagénico, in vitro o in vivo. No se observaron evidencias de cualquier riesgo carcinogénico en la rata y ratón con dosis muy superiores a las usadas en la clínica.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

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

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3 FECHA DE EXPIRA

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 y la humedad.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Ampolla de vidrio Tipo I, incoloro

6 REFERENCIA

INFARMED

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

09/2018

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

REVISIÓN LOCAL

Versión 2.0

09/11/2021