

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meloxicam Stada 7,5 mg comprimidos EFG
Meloxicam Stada 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meloxicam Stada 7,5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 7,5 mg de meloxicam

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 40,85 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Meloxicam Stada 15 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 15 mg de meloxicam

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 81,70 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos de color amarillo claro, planos, biselados, con una ranura central en una cara y lisos en la otra.

Meloxicam Stada 7,5 mg comprimidos:
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Meloxicam Stada 15 mg comprimidos:
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de corta duración de las exacerbaciones de osteoartritis.
Tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

Para comprimidos de 7,5 mg

- Exacerbaciones de osteoartritis: 7,5 mg/día (un comprimido de 7,5 mg). Si es necesario, en caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg).
- Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg). (Ver también “poblaciones especiales”).

De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7,5 mg/día (un comprimido de 7,5 mg).

Para comprimidos de 15 mg

- Exacerbaciones de osteoartritis: 7,5 mg/día (medio comprimido de 15 mg). Si es necesario, en caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (un comprimido de 15 mg).
- Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (un comprimido de 15 mg). (Ver también “poblaciones especiales”).

De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7,5 mg/día (la mitad de un comprimido de 15 mg).

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.

La dosis total diaria debe ser administrada en una sola toma, con agua u otro líquido, durante una comida.

Pueden reducirse los efectos adversos usando la menor dosis efectiva durante la menor duración para el control de los síntomas (ver sección 4.4).

Se debe reevaluar periódicamente, la necesidad de los pacientes de un alivio sintomático y la respuesta a la terapia, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Poblaciones Especiales.

Pacientes de edad avanzada y pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 5.2):

La dosis recomendada para tratamiento a largo plazo de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante en los pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg/día. Los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas deben comenzar el tratamiento con 7,5 mg/día (ver sección 4.4).

Disfunción renal (ver sección 5.2):

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

No se requiere una reducción de la dosis en pacientes disfunción renal leve a moderada (es decir, pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min). (Para pacientes con fallo renal grave no dializado, ver sección 4.3).

Disfunciones hepáticas (ver sección 5.2):

No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada (Para pacientes con alteración grave de la función hepática, ver sección 4.3).

Niños:

Meloxicam STADA 7,5/ 15 mg no debe administrarse a niños menores de 16 años.

Este medicamento existe en otras dosis, que pueden ser más adecuadas.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6);
- Niños y adolescentes menores de 16 años;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej., otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico (AAS). Meloxicam no debe administrarse a pacientes que hayan desarrollado manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de AAS u otros AINES;
- Antecedentes de hemorragia o perforación intestinal relacionada con un tratamiento previo con AINES;

- Úlcera péptica / hemorrágica activa o antecedentes de úlcera péptica recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia demostrados);
- Insuficiencia hepática grave;
- Insuficiencia renal grave no dializada;
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos;
- Insuficiencia cardíaca grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2, y más adelante efectos gastrointestinales y cardiovasculares).

En caso que el efecto terapéutico sea insuficiente, no se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento ya que puede aumentar la toxicidad sin estar demostrada la ventaja terapéutica. Debe evitarse el uso concomitante de meloxicam con otros AINES incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Meloxicam tiene un inicio de efecto retardado, y, por tanto, no es apropiado para pacientes que desean un alivio rápido del dolor.

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

Deben buscarse antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes de iniciar el tratamiento con meloxicam. Se buscará sistemáticamente la posible aparición de una recidiva en los pacientes tratados con meloxicam y con este tipo de antecedentes.

Efectos gastrointestinales

Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación, que pueden ser mortales, con todos los AINES en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas previos o antecedentes de trastornos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINES, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la menor dosis disponible. Un tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe considerarse para estos pacientes, así como para los pacientes que requieran de forma concomitante una dosis baja de AAS o de otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y en sección 4.5).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular pacientes de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal), sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de úlcera o de hemorragia, como la heparina en tratamiento curativo o administrada en geriatría, los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, otros antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetil salicílico administrado a dosis antiinflamatorias (≥ 1 g como dosis única o ≥ 3 g como cantidad máxima diaria) (ver sección 4.5), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los antiagregantes (ver sección 4.5).

Debe interrumpirse el tratamiento en los casos en que se produzca hemorragia gastrointestinal o úlcera en pacientes tratados con meloxicam.

Los AINES deben ser administrados con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) con el fin de evitar una exacerbación de los síntomas (ver sección 4.8).

Los pacientes con antecedentes o síntomas de enfermedad gastrointestinal deben ser monitorizados con el fin de controlar los trastornos digestivos, especialmente las hemorragias gastrointestinales.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe realizar un adecuado control y advertencias apropiadas a pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de media a moderada dado que se ha informado de casos de retención de líquidos y edema en terapias asociadas con AINES.

Se recomienda la monitorización clínica de la presión sanguínea en pacientes de riesgo antes de iniciar el tratamiento con meloxicam y, especialmente, durante el inicio.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de determinados AINES incluyendo meloxicam (particularmente a dosis elevadas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir dicho riesgo de meloxicam.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica estabilizada, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con meloxicam tras una cuidadosa consideración. Similar consideración debe realizarse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Reacciones cutáneas graves y reacciones de hipersensibilidad

Con los AINES, incluyendo los oxicam, pueden producirse reacciones cutáneas graves y reacciones de hipersensibilidad (esto es reacciones anafilácticas) graves que pueden llegar a ser mortales (ver sección 4.8).

Se han notificado con el uso de meloxicam reacciones cutáneas graves potencialmente fatales síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y se deben monitorizar cuidadosamente las reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es en las primeras semanas de tratamiento.

Si aparecen los signos o síntomas de SSJ o NET (p.ej., erupción cutánea progresiva a menudo con la aparición de ampollas o lesiones en las mucosas) el tratamiento con meloxicam debe interrumpirse. Los mejores resultados en el abordaje del SSJ y NET se obtienen mediante un diagnóstico precoz y la retirada del medicamento sospechoso. La suspensión temprana se ha relacionado con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de meloxicam, el paciente no debe volver a tomar meloxicam en ningún caso.

Se han notificado casos de exantema fijo medicamentoso (EFM) con meloxicam. No se debe reintroducir meloxicam en pacientes con antecedentes de EFM relacionado con meloxicam. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros oxicámicos.

Parámetros de la función renal y hepática

Como con la mayoría de los AINES, se han notificado aumentos ocasionales en los niveles de transaminasas séricas, aumentos en la bilirrubina sérica u otros parámetros de la función hepática, así como aumento en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre y otras alteraciones de laboratorio. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones transitorias y leves. Si alguna de las alteraciones es persistente o significativa, se debe interrumpir la administración de meloxicam y realizar las pruebas adecuadas.

Insuficiencia renal funcional

Los AINES, por inhibición de los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas renales, pueden inducir a un fallo de la función renal por reducción de la filtración glomerular. Esta reacción adversa es dosis dependiente. Al inicio del tratamiento, o después de incrementar la dosis, se recomienda la monitorización minuciosa de la diuresis y de la función renal en pacientes que presentan los siguientes factores de riesgo:

- Pacientes de edad avanzada
- Tratamientos concomitantes con inhibidores del ECA, antagonistas de la angiotensina-II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5)
- Hipovolemia (de cualquier causa)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía lúpica
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación Child-Pugh ≥ 10)

En raras ocasiones, los AINES pueden causar nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de meloxicam en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal con hemodiálisis no debe ser superior a 7.5 mg. No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (p. ej. pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua

Los AINES pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además, pueden producir una disminución de los efectos antihipertensivos de los medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.5). Consecuentemente, en los pacientes susceptibles, se puede desencadenar o exacerbar el edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión. Una monitorización clínica es, por tanto, necesaria en los pacientes de riesgo (ver secciones 4.2 y 4.3).

Hipercalemia

La hipercalemia puede verse favorecida por la existencia de diabetes o por tratamientos concomitantes que se conoce que incrementan la calemia (ver sección 4.5). La monitorización regular de los valores del potasio se debe realizar en tales casos.

Otras advertencias y precauciones

A menudo las reacciones adversas son peor toleradas por las personas de edad avanzada, delicadas o debilitadas, que deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINES, es preciso extremar la prudencia en las personas de edad avanzada, cuyas funciones renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas. Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINES, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que puede ser mortal (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

El uso de meloxicam, igual que los otros medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina, puede afectar a la fertilidad y no está recomendado en mujeres que estén intentando quedarse embarazadas (ver sección 4.6). En mujeres que tengan dificultades para concebir, o que se estén sometiendo a un estudio de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han sido realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo salicilatos (ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/d}$) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2:

La administración simultánea de varios AINES puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se recomienda el uso concomitante de meloxicam con otros AINES, incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias ($\geq 1\text{g}$ como dosis única o $\geq 3\text{g}$ como diaria total) (ver sección 4.4).

Corticoesteroides (p.ej., glucocorticoides):

El uso concomitante con corticoesteroides requiere precaución debido a que incrementan el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Anticoagulantes o heparina administrada en pacientes geriátricos o a dosis terapéuticas:

Se incrementa considerablemente el riesgo de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINES pueden aumentar el riesgo de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). No se recomienda el uso simultáneo de AINES y anticoagulantes o heparina administrados en geriatría o a dosis terapéuticas (ver sección 4.4).

En el resto de casos que se use heparina, se requiere precaución debido al incremento de riesgo de hemorragia. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:

Riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4), debido a una inhibición de la función plaquetaria y de una agresión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores del ECA, antagonistas de la angiotensina-II:

El tratamiento con AINES puede reducir los efectos de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal deteriorada (p.ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con función renal deteriorada) la coadministración de inhibidores del ECA o de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa pueden influir en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, el cuál normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debería ser administrada con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y se debería considerar la monitorización de la función renal después de haber iniciado una terapia combinada, y periódicamente a lo largo del tiempo (ver sección 4.4).

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes):

El tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (p.ej., ciclosporina, tacrólimus):

Los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se debe determinar la función renal durante el tratamiento asociado. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Dispositivos Intrauterinos:

Se ha observado que los AINES disminuyen la eficacia de los dispositivos intrauterinos.

Esta disminución de eficacia ya se había descrito anteriormente, sin embargo necesita nueva confirmación.

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

Litio:

Se ha descrito que los AINES incrementan los niveles de litio en sangre que pueden alcanzar valores tóxicos (mediante la disminución de la excreción renal del litio). No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES (ver sección 4.4). Las concentraciones de litio en plasma deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con meloxicam, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato:

Los AINES pueden reducir la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes sometidos a altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) (Ver sección 4.4.).

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado, debería monitorizarse el hemograma y la función renal. Deberá tenerse especial precaución en caso de tomar AINES junto con metotrexato dentro de los tres días ya que puede aumentar el nivel plasmático del metotrexato causando un aumento de la toxicidad.

Aunque la farmacocinética del metotrexato (a la dosis de 15 mg/ semana) no se ve relevantemente afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam, deberá considerarse que la toxicidad hematológica del metotrexato puede verse aumentada por el tratamiento con AINES (ver arriba) (ver sección 4.8).

Interacciones farmacocinéticas: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética del meloxicam

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam interrumpiendo la circulación enterohepática por lo que el aclaramiento de meloxicam aumenta en un 50 % y la semivida desciende a 13 ± 3 horas. Se trata de una interacción clínicamente significativa.

No se han detectado interacciones farmacocinéticas relevantes respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina con meloxicam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede tener un efecto adverso en el embarazo y/o en el desarrollo del embrión/feto. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto, de malformación cardíaca y gastroquisis después del uso de un inhibidor de síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo total de malformación cardiovascular puede incrementarse desde menos del 1%, hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha dado como resultado un incremento de pérdidas pre y post implantaciones y letalidad embrio/fetal. Además, en animales tratados con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico se ha observado un incremento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo las cardiovasculares.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de meloxicam puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, ha habido informes de constricción del ductus arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después del cese del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre del embarazo,

meloxicam no debe administrarse a menos que sea claramente necesario. En el caso que sea utilizado por una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser la más baja y la duración del tratamiento lo más breve posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del ductus arterioso tras la exposición a meloxicam durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con meloxicam deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

Durante el tercer mes de embarazo, todos los inhibidores de síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

- Al feto a:
 - Toxicidad cardiopulmonar (constricción/ cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).
 - Insuficiencia renal (véase más arriba).
- A la madre y el bebé, al final del embarazo a:
 - posible prolongación del tiempo de sangrado, efecto antiagregante que puede ocurrir incluso en dosis muy bajas.
 - inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o a un parto más largo.

Por tanto, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 5.3).

Lactancia

Aunque no hay una experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINES pasan a la leche materna. Su administración no está recomendada en mujeres en fase de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas comunicadas, es probable que meloxicam tenga una influencia insignificante o nula sobre tales efectos. Sin embargo, se recomienda abstenerse de conducir y manejar maquinaria en caso de que aparezcan trastornos visuales o somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central.

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción General

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de determinados AINES (especialmente a dosis elevadas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca asociados al tratamiento con AINES.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, particularmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han descrito, tras la administración, casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y de enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). También se ha descrito, con menor frecuencia, gastritis.

Las frecuencias de reacciones adversas al medicamento dadas a continuación están basadas en los correspondientes acontecimientos adversos notificados en 27 ensayos clínicos con una duración del tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que están incluidos 15197 pacientes los cuales han sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 o 15 mg de meloxicam en comprimidos o en cápsulas durante un periodo de hasta un año. Se han incluido reacciones adversas que han sido comunicados durante la comercialización del producto.

Las reacciones adversas han sido clasificadas en apartados de frecuencias utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes:	Anemia.
Raras:	Recuento celular sanguíneo anormal (incluyendo diferencias en el recuento de glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia.
Muy raras:	Se han notificado casos de agranulocitosis (ver apartado c).

Trastornos en el sistema inmunológico

Poco frecuentes:	Reacciones alérgicas distintas a las reacciones anafilácticas o anafilactoides.
No conocida:	Reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos

Raras:	Alteraciones del estado de ánimo, insomnio, pesadillas
No conocida:	Estado de confusión, desorientación

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	Cefaleas
Poco frecuentes:	Mareo, somnolencia.

Trastornos oculares

Raras:	Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa, conjuntivitis
--------	--

Trastornos auditivos y laberínticos

Poco frecuentes:	Vértigos
Raras:	Tinnitus

Trastornos cardíacos

Raras:	Palpitaciones
--------	---------------

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca asociada al tratamiento con AINES.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:	Aumento de la presión arterial (ver sección 4.4), rubor, alteraciones tromboembólicas cardiovasculares, alteraciones tromboembólicas cerebrovasculares
No conocida:	Alteraciones trombóticas venosas periféricas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras:	Asma en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a otros AINES.
No conocida:	Eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea, ligera pérdida de sangre gastrointestinal que, en casos muy raros, puede causar anemia
Poco frecuentes:	Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructos
Raras:	Úlceras pépticas, esofagitis, colitis
Muy raras:	Perforación gastrointestinal
No conocida:	Pancreatitis

Las hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones pueden ser, en ocasiones, graves y potencialmente mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes:	Alteración de la función hepática (p. ej. elevación de transaminasas o bilirrubina) Hepatitis
------------------	---

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:	Angioedema, prurito, erupción cutánea
Raras	Urticaria; Reacciones cutáneas graves: se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).
Muy raras:	Dermatitis vesicular, eritema multiforme
No conocida:	Reacciones de fotosensibilidad, exantema fijo medicamentoso (ver sección 4.4)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes:	Retención del sodio y el agua, hipercalemia (ver secciones 4.4 y 4.5), alteración de las pruebas de la función renal (aumento de la creatinina y/o de la urea)
Muy raras:	Insuficiencia renal aguda especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes:	Edema incluyendo edema de los miembros inferiores.
------------------	--

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

Se han descrito casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 4.5).

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

Daño renal orgánico que deriva probablemente en un fallo renal agudo: se han descrito casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Los síntomas debidos a una sobredosis aguda por AINES normalmente se encuentran limitados a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales son generalmente reversibles con tratamiento de soporte. Puede producirse hemorragia gastrointestinal. Una intoxicación grave puede producir hipertensión, fallo renal agudo, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y parada cardíaca. Se han observado reacciones anafilactoides con la administración terapéutica de AINES, y puede ocurrir con una sobredosis.

Debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte a los pacientes tras una sobredosis por AINES. En un estudio clínico se demostró la eliminación acelerada de meloxicam al administrar 4 g de colestiramina por vía oral 3 veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamento antiinflamatorio no esteroideo, código ATC: M01AC06

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

Se ha demostrado la actividad antiinflamatoria del meloxicam en los modelos clásicos de inflamación. Como con otros AINES, sigue sin conocerse su mecanismo de acción exacto. Sin embargo, existe como mínimo un mecanismo de acción común a todos los AINES (incluyendo el meloxicam): inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción.

Meloxicam se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, tal y como refleja una elevada biodisponibilidad absoluta del 89 % después de la administración oral (cápsulas). Comprimidos, suspensión oral y cápsulas han mostrado ser bioequivalentes.

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

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

Distribución.

Meloxicam se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (90 %). Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones aproximadamente la mitad de las del plasma. El volumen de distribución es bajo, 11 L de media. La variación interindividual es del orden del 30 - 40 %.

Biotransformación.

Meloxicam experimenta una extensiva biotransformación hepática. Se identificaron cuatro metabolitos distintos del meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito principal, el 5'-carboximeloxicam (60 % de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito

intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9 % de la dosis). Estudios *in vitro* sugieren que el CYP 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con menor contribución de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de la formación de los otros dos metabolitos, de los cuales se registra un 16 % y un 4 % de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación.

El meloxicam se excreta predominantemente en forma de sus metabolitos en igual grado en la orina y en las heces. Menos del 5 % de la dosis diaria se elimina en forma inalterada en las heces, mientras que solo trazas de la droga madre es excretada en orina.

La media de la semivida de eliminación es del orden de 20 horas. El aclaramiento plasmático total es de 8 ml/minuto como promedio.

Linealidad/No linealidad.

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

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal y Hepática:

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tienen un efecto substancial en la farmacocinética del meloxicam. En fallo renal terminal, el incremento del volumen de distribución, puede resultar en un aumento de la concentración de meloxicam libre y no debe superarse la dosis diaria de 7.5 mg (ver sección 4.2)

Pacientes de edad avanzada:

El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en pacientes de edad avanzada fue ligeramente más bajo que el descrito en sujetos jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de los estudios preclínicos, el perfil toxicológico del meloxicam ha resultado ser idéntico al de los AINES: ulceraciones y erosiones gastrointestinales, necrosis de las papilas renales con dosis altas durante la administración crónica en dos especies animales.

Estudios sobre la reproducción por vía oral en ratas han mostrado una disminución de las ovulaciones e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las resorciones) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/Kg y superiores. Estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos no demostró teratogenicidad en dosis orales de hasta 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis afectados excedieron la dosis clínica (7,5-15 mg) en un factor de 10 a 5 veces sobre una dosis basal de mg/kg (individuo de 75 kg). Se han observado efectos fetotóxicos al término de la gestación, que son comunes a todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No se ha puesto de manifiesto ningún efecto mutágeno, ni *in vitro* ni *in vivo*. En la rata y en el ratón no se ha observado ningún riesgo cancerígeno con dosis muy superiores a las utilizadas habitualmente en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Almidón de maíz
Citrato de sodio

Sílice coloidal anhidra
Estearato magnésico
Lactosa monohidrato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/ aluminio en cajas de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 o 1.000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meloxicam STADA 7,5 mg comprimidos EFG. N° Registro: 66.399
Meloxicam STADA 15 mg comprimidos EFG. N° Registro: 66.400

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

1 de Octubre de 2004
15 de Julio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023