

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meloxicam Mylan 7,5 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 7,5 mg de meloxicam

Excipiente con efecto conocido

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

Meloxicam Mylan 15 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 15 mg de meloxicam

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 81,7 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

7,5 mg: comprimidos amarillo pálido, redondos, biselados planos y ranurados en una cara. Diámetro aproximado de 7 mm.

La línea ranurada es solo para facilitar la ruptura del comprimido y hacer más fácil su ingestión y no para dividirlo en dosis iguales.

15 mg: comprimidos amarillo pálido, redondos, biselados planos y con línea de rotura en una cara. Diámetro aproximado de 10 mm.

El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Meloxicam Mylan está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16:

- Tratamiento sintomático a corto plazo de las crisis agudas de osteoartritis.
- Tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide o de la espondilitis anquilosante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4). La necesidad del paciente de alivio sintomático y su respuesta al tratamiento deben reevaluarse periódicamente, en especial en pacientes con osteoartritis.

Crisis agudas de osteoartritis: 7,5 mg/día (1 comprimido de 7,5 mg o medio de 15 mg).

Si es necesario, en caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg o 1 comprimido de 15 mg).

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg o 1 comprimido de 15 mg). (Ver también “Poblaciones especiales”).

Dependiendo de la respuesta terapéutica, la dosis puede ser reducida a 7,5 mg/día (1 comprimido de 7,5 mg o medio de 15 mg).

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y pacientes con mayor riesgo de padecer reacciones adversas (ver sección 5.2):

La dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante en pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg al día. Los pacientes con mayor riesgo de padecer reacciones adversas deben empezar el tratamiento con 7,5 mg al día (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver sección 5.2):

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

No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (p.ej. pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 25 ml/min). (Para pacientes con insuficiencia renal severa no dializados, ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2):

No es necesario reducir la dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado (para pacientes con deterioro grave de la función hepática, ver sección 4.3).

Población pediátrica:

Meloxicam está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 4.3).

Existen diferentes dosificaciones de este medicamento que pueden ser más apropiadas.

Forma de administración

Para administración oral.

Se debe tomar la cantidad diaria total como una única dosis, con agua u otro líquido, durante la comida

4.3. Contraindicaciones

Meloxicam Mylan está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.6).
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina. Meloxicam no debe administrarse a pacientes que, después de la administración de aspirina u otros AINEs, han tenido manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave no dializada.
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.

- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recurrente (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia cardíaca grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y más adelante los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares).

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada en caso de efectos terapéuticos insuficientes, ni debe añadirse a la terapia ningún AINE adicional debido a que esto puede incrementar la toxicidad y no se ha probado ninguna ventaja terapéutica. Debe evitarse el uso concomitante de meloxicam con AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

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

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

Deben buscarse antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes del tratamiento con meloxicam. Se debe prestar atención de manera rutinaria la posible aparición de una recidiva en pacientes tratados con meloxicam y con antecedentes de este tipo.

Riesgos gastrointestinales

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

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

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

En pacientes que reciban medicación concomitante que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como heparina como tratamiento curativo o administrado en geriatría, corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o agentes antiplaquetarios como la aspirina, otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroides, o ácido acetilsalicílico administrado en dosis ≥ 500 mg como administración única o ≥ 3 g como cantidad diaria total, no se recomienda la combinación con meloxicam (ver sección 4.5).

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

Los AINEs deben administrarse con precaución a pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas condiciones se pueden exacerbar (ver sección 4.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs incluyendo meloxicam (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir dicho riesgo en el caso de meloxicam.

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

Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Steve-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de meloxicam ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome Steven Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica crónica (NET)) asociadas al uso de meloxicam.

- Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (p. ej. erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa), se debe suspender el tratamiento con meloxicam.
- Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NER provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de meloxicam, no se debe volver a utilizar meloxicam en ningún momento.

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 funciones hepáticas y renales

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

Insuficiencia renal funcional

Los AINEs, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir insuficiencia renal funcional por una disminución de la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosisdependiente. Al principio del tratamiento, o tras un aumento de la dosis, se recomienda controlar la diuresis y la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

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

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

La dosis de meloxicam en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis no deben superar los 7,5 mg. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con un aclaramiento de la 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, puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.5). En consecuencia, como resultado, se puede precipitar o agravar edemas, fallo cardiaco o hipertensión en pacientes susceptibles. Por lo tanto es necesario seguimiento clínico para pacientes con riesgo (ver secciones 4.2 y 4.3).

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o por un tratamiento concomitante que aumente la potasemia (ver sección 4.5). En estos casos, debe realizarse una monitorización regular de los niveles de potasio.

Combinación con pemetrexed

En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que reciben pemetrexed, meloxicam debe interrumpirse durante al menos 5 días antes, en el mismo día y al menos 2 días después de la administración de pemetrexed (ver sección 4.5).

Otras advertencias y precauciones

A menudo, las reacciones adversas son peor toleradas por las personas de edad, delicadas o debilitadas, que deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINEs, es preciso extremar la prudencia en las personas de edad avanzada cuya función renal, hepática y cardiaca se encuentran a menudo alteradas. En personas de edad avanzada se produce un aumento de la frecuencia mayor de las reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

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

El uso de meloxicam, al igual que ocurre con cualquier inhibidor conocido de la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, puede afectar la fertilidad femenina y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultad para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debería considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver sección 4.6).

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

Riesgos relacionados con hiperpotasemia:

Ciertos medicamentos o grupos terapéuticos pueden provocar hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, (bajo peso molecular o no fraccionado) heparinas, ciclosporina, tacrolimus y trimetoprima.

La aparición de hiperpotasemia puede depender de si existen factores asociados.

Este riesgo se incrementa cuando los medicamentos antes mencionados se administran conjuntamente con meloxicam.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ácido acetilsalicílico:

No está recomendada (ver sección 4.4) la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico (≥ 500 mg como administración única o ≥ 3 g como cantidad total diaria). La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Corticosteroides (p. ej. glucocorticoides):

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

Anticoagulantes o heparina:

Existe un riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión a la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos de anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4), inhibidores directos de la trombina (por ejemplo, dabigatrán) o inhibidores del factor Xa (por ejemplo, apixaban). No se recomienda el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas (ver sección 4.4).

En el resto de los casos (por ejemplo, dosis preventiva) que se use heparina, se requiere precaución debido al riesgo aumentado de hemorragia.

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

Fármacos trombolíticos y antiplaquetarios:

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores del ECA y antagonistas de angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con la función renal comprometida) la administración concomitante de un inhibidor del ECA o un antagonista de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclo-oxigenasa puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que es en general reversible. Por ello la combinación debe administrarse con precaución especialmente en personas de edad avanzada. Los

pacientes deben hidratarse adecuadamente y debe considerarse la monitorización de la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y después periódicamente (ver sección 4.4).

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

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

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

La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina puede verse potenciada por los AINEs mediante los efectos mediados por la prostaglandina renal. Se debe determinar la función renal durante el tratamiento asociado. Se recomienda monitorización de la función renal, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Deferasirox:

La administración concomitante de meloxicam con deferasirox puede aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Se debe tener precaución cuando se combinan estos medicamentos.

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

Litio:

Los AINEs incrementan los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal de litio). No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs (ver apartado 4.4). Si esta combinación es necesaria, es preciso, por tanto, monitorizar este parámetro cuando se inicia, ajusta o interrumpe un tratamiento con meloxicam.

Metotrexato:

Los AINEs pueden reducir la secreción tubular del metotrexato, incrementando las concentraciones plasmáticas del metotrexato. Por este motivo, para pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana), no se recomienda el uso concomitante con AINEs (ver sección 4.4).

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

Aunque la farmacocinética de metotrexato (15 mg/semana) no se ve afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam de forma relevante, se debe tener en cuenta que la toxicidad hematológica de metotrexato puede aumentar debido al tratamiento con AINEs (ver arriba) (ver sección 4.8).

Pemetrexed:

Para el uso concomitante de meloxicam con pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), la administración de meloxicam debe ser pausada durante 5 días antes, en el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Si la combinación de meloxicam con pemetrexed es necesaria, los pacientes deben ser monitoreados, especialmente para la mielosupresión y las reacciones adversas gastrointestinales. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min), la administración concomitante de meloxicam con pemetrexed no es recomendable.

En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 80 ml/min), las dosis de 15 mg de meloxicam pueden disminuir la eliminación de pemetrexed y, en consecuencia, aumentar la aparición de efectos adversos de pemetrexed. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar 15 mg de meloxicam de forma concurrente con pemetrexed a los pacientes con función normal (aclaramiento de creatinina de 80 ml/min).

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

Colestiramina:

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

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

Antidiabéticos orales (sulfonilureas y nateglinida)

Meloxicam se elimina por el metabolismo hepático, donde aproximadamente dos tercios se eliminan a través de las enzimas del citocromo (CYP) P450 (predominantemente por CYP 2C9 y en parte por CYP 3A4) y un tercio a través de otros mecanismos como la oxidación de la peroxidasa.

Se deben tener en cuenta las posibles interacciones farmacocinéticas cuando meloxicam se administra concomitantemente con medicamentos que se inhiben o metabolizan con CYP 2C9 y/o CYP 3A4.

Se pueden esperar interacciones a través de CYP 2C9 cuando se combina con medicamentos como agentes antidiabéticos orales (sulfonilureas y nateglinida), que pueden conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y meloxicam. Los pacientes que usan meloxicam concomitantemente con sulfonilureas o nateglinida deben supervisarse de cerca debido al riesgo de hipoglucemia.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de aborto espontáneo o malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas iniciales del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado resultar en un incremento de pérdidas pre y post implantación y letalidad embriofetal. Además, se ha descrito un incremento en la incidencia de varias malformaciones incluyendo las cardiovasculares en animales a los que se les administraba un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogenético.

A partir de la semana 20 del embarazo y en adelante, meloxicam puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal del feto. Puede que esto suceda al poco tiempo después de iniciar el tratamiento; normalmente es reversible tras su suspensión. Asimismo, se han notificado casos de estrechamiento del conducto arterioso posteriores al tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, no debe administrarse meloxicam, a menos que sea absolutamente necesario. En caso de que meloxicam sea utilizado por una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Debería considerarse la monitorización prenatal de oligohidramnios y estrechamiento del conducto arterioso tras una exposición al meloxicam durante varios días a partir de la semana 20 de gestación y en adelante. Se debe suspender el uso de meloxicam si se descubre la existencia de oligohidramnios o estrechamiento del conducto arterioso.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (cierre/estrechamiento prematuro del conducto arterioso e hipertensión)

- pulmonar).
- Disfunción renal (consultar arriba).

A la madre y al neonato, al final del embarazo a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Como consecuencia, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

El uso de meloxicam, como sucede con cualquier fármaco que inhibe la síntesis ciclooxigenasa/prostaglandina, puede afectar a la fertilidad en la mujer y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén participando en una investigación sobre la infertilidad, se debe plantear la posibilidad de interrumpir la toma de meloxicam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios específicos acerca del efecto que posee en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. No obstante, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas registradas, es probable que meloxicam tenga una influencia insignificante o nula sobre tales efectos. No obstante si se producen trastornos visuales como visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo u otras alteraciones del sistema nervioso central, se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (especialmente a dosis altas y en tratamiento de larga duración) puede ser asociado con un pequeño incremento en el riesgo de episodios de trombosis arterial (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

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

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, especialmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han descrito casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones para uso) después de la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (RACGs): síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

Las frecuencias de reacciones adversas dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 ensayos clínicos con una duración de tratamiento de al menos 14 días. Esta información se basa en ensayos clínicos en los que participaron 15.197 pacientes que recibieron tratamiento con dosis orales diarias de comprimidos (o cápsulas) de meloxicam de 7,5 mg o 15 mg durante un periodo de hasta un año. Se incluyen los efectos adversos que han sido hechos públicos como resultados de los informes recibidos en relación con la administración del producto comercializado.

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, 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 conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	
Poco frecuentes	Anemia.
Raras	Recuento celular anormal (incluyendo recuento diferencial de células blancas), leucopenia, trombocitopenia.
Muy raras	Se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección c).
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas diferentes a reacciones anafilácticas o anafilactoides.
No conocidas	Reacciones anafilácticas / anafilactoides.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Raras	Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas.
No conocidas	Estados de confusión, desorientación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Dolor de cabeza.
Poco frecuentes	Mareos, somnolencia.
<i>Trastornos oculares</i>	
Raras	Alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, conjuntivitis.
<i>Alteraciones auditivas y laberínticas</i>	
Poco frecuentes	Vértigo.
Raras	Tinnitus.
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Raras	Palpitaciones.
No conocidas	Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca asociada al tratamiento con AINE.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes	Aumento de la presión arterial (ver sección 4.4), rubefacción.
Muy raras	Riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Raras	Asma en pacientes alérgicos a la aspirina o a otros AINEs.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, estreñimiento, flatulencia, diarrea.
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica*, estomatitis, gastritis, eructos.
Raras	Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis.
Muy raras	Perforación gastrointestinal*.

No conocidas	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes	Trastorno de la función hepática (p. ej. transaminasas o bilirrubina elevadas).
Muy raras	Hepatitis.
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes	Angioedema, prurito, erupción cutánea.
Raras	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica crónica, urticaria.
Muy raras	Dermatitis bullosa, eritema multiforme.
No conocidas	Reacciones fotosensitivas, exantema fijo medicamentoso (ver sección 4.4).
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Poco frecuentes	Retención de sodio y agua, hiperpotasemia (ver secciones 4.4 y 4.5), prueba anormal de la función renal (incremento de la creatinina sérica y/o urea sérica).
Muy raras	Insuficiencia renal funcional aguda en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
No conocidas:	Esterilidad femenina, retraso en la ovulación
<i>Trastornos generales y en el lugar de administración</i>	
Poco frecuentes	Edemas, incluyendo edemas de las extremidades inferiores.

*La hemorragia gastrointestinal, la ulceración o la perforación, a veces, pueden ser graves y potencialmente mortales, especialmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

c) Descripción de determinadas reacciones adversas

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

d) Reacciones adversas que todavía no se han observado en este producto, pero que en general se pueden atribuir a otros compuestos de esta clase

Daño renal orgánico que probablemente resulte en insuficiencia renal aguda: se han notificado 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 de sobredosis aguda de AINEs se limitan normalmente a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico; los cuales, generalmente, remiten con tratamiento sintomático. También puede producirse hemorragia gastrointestinal.

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

Se han notificado reacciones anafilactoides tras la ingestión terapéutica de AINEs que también pueden ocurrir tras una sobredosis.

El tratamiento tras una sobredosis de AINE debe ser sintomático y con medidas de soporte. En un ensayo clínico se puso de manifiesto la eliminación acelerada de meloxicam mediante dosis orales de 4 g de colestiramina administrada tres veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y productos antirreumáticos no esteroideos (oxicam), código ATC: M01AC06.

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

Mecanismo de acción

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 tiene una buena absorción en el tracto gastrointestinal, lo que se refleja en una elevada biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 90% tras su administración oral (cápsulas). Comprimidos, suspensión oral y cápsulas han mostrado ser bioequivalentes.

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

Con múltiples dosis, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el término de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas medias con picos relativamente pequeños que fluctúan en el intervalo entre 0,4-0,1 µg/ml para la dosis de 7,5 mg y 0,8-2,0 µg/ml para la dosis de 15 mg, respectivamente (C_{\min} y C_{\max} en estado estacionario, respectivamente). Las concentraciones plasmáticas máximas medias de meloxicam en estado estacionario, se alcanzan dentro de las 5 a 6 horas para los comprimidos, cápsulas y suspensión oral respectivamente.

Tratamientos continuados durante periodos de más de un año dan lugar a concentraciones similares a las observadas una vez alcanzado, por primera vez, el estado estacionario. El grado de absorción de meloxicam, después de la administración oral, no se altera con la ingestión concomitante de alimentos o el uso de antiácidos inorgánicos.

Distribución

Meloxicam se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, esencialmente a la albúmina (99%). Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones de aproximadamente la mitad de las del plasma. El volumen de distribución es pequeño, es decir, de aproximadamente 11 litros después de la administración *i.m.* o *i.v.* y muestra variación interindividual del orden de 7-20%. El volumen de distribución después de la administración de múltiples dosis orales de meloxicam (de 7,5 mg a 15 mg) es de alrededor de 16 litros y los coeficientes de variación oscilan entre el 11% y el 32%.

Biotransformación

Meloxicam sufre un intenso metabolismo hepático. Se han identificado cuatro metabolitos distintos del meloxicam en orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito mayoritario, 5'-carboximeloxicam (60% de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio 5'-hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9% de la dosis). Estudios *in vitro* indican que CYP 2C9 juega un importante papel en esta vía metabólica, con menor contribución del isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de los otros dos metabolitos, de los cuales se registra un 16 % y un 4 % de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación

Meloxicam se excreta predominantemente en forma de metabolitos y aparece en la misma medida en orina y en las heces. Menos del 5% de la dosis diaria se excreta inalterada en las heces, mientras que sólo se encuentran trazas del compuesto original en orina.

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

Linealidad/No-linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática:

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tienen un efecto sustancial sobre la farmacocinética de meloxicam. En personas con insuficiencia renal moderada se observó un aumento significativo del aclaramiento total del fármaco. En pacientes con insuficiencia renal terminal se observa una reducción de la unión a proteínas. En la insuficiencia renal terminal, el incremento en el volumen de distribución, puede resultar en mayores concentraciones de meloxicam libre y no debe superarse la dosis diaria de 7,5 mg (ver sección 4.2).

Personas de edad avanzada

En varones de edad avanzada se observaron parámetros farmacocinéticos medios similares a los de varones jóvenes. En mujeres de edad avanzada se observaron valores del AUC superiores y semividas de eliminación mayores, en comparación con los valores de individuos jóvenes de ambos sexos. El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en personas de edad avanzada fue ligeramente más bajo que el descrito para los sujetos jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios, por vía oral con meloxicam, sobre la reproducción en ratas han mostrado una disminución de las ovulaciones e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las reabsorciones) a niveles de dosis tóxicas para la madre de 1 mg/kg y superiores. Estudios sobre la toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad con dosis orales de hasta 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Citrato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento debe conservarse en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVdC - aluminio.
Envases con 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 o 1000 comprimidos.
Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meloxicam Mylan 7,5 mg comprimidos EFG: 66411
Meloxicam Mylan 15 mg comprimidos EFG: 66410

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

Fecha de la primera autorización: 26/octubre/2004
Fecha de la última renovación: 07/octubre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023