

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meloxicam Kern Pharma 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: 15 mg de meloxicam.

Excipientes con efecto conocido: 81,70 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, de color amarillo claro, con una ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Meloxicam Kern Pharma está indicado en adultos y niños mayores de 16 años.

- Tratamiento sintomático de corta duración de las crisis agudas de artrosis.
- Tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se pueden reducir los efectos adversos utilizando la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4). Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente así como la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

- Crisis agudas 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 abajo la sección “poblaciones especiales”).

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

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/día.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada (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 (ver sección 4.2 “Pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas” y 4.4).

Pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 4.4)

Los pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (p.ej. con antecedentes de enfermedades gastrointestinales o con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares) deben comenzar el tratamiento con 7,5 mg / día

Insuficiencia 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 de una reducción de la dosis en pacientes con 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).

Insuficiencia hepática (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).

Población pediátrica

Meloxicam Kern Pharma 15 mg comprimidos está contraindicado en niños menores de 16 años (ver sección 4.3).

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

Forma de administración

Vía oral

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

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia (ver sección 4.6 – “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina. Meloxicam no debe administrarse a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de aspirina u otros AINEs.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación, relacionados con un tratamiento previo con AINEs.
- Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera péptica recurrente/hemorragia (dos o más episodios probados de ulceración y sangrado rectal).
- 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

Se pueden minimizar los efectos adversos utilizando la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2, y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares descritos a continuación).

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada en caso de efectos terapéuticos insuficientes, ni debe añadirse a la terapia ningún AINES 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 inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Meloxicam no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieran 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 buscará sistemáticamente la posible aparición de una recidiva en los pacientes tratados con meloxicam y con este tipo de antecedentes.

Efectos gastrointestinales

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales con todos los anti-inflamatorios no esteroides (AINES) en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINES, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor 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 continuación y sección 4.5).

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

En pacientes tratados con medicación concomitante, que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragias, como heparina en tratamientos curativos o geriátricos, los corticoesteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como dosis única o ≥ 3 g como dosis total diaria, la combinación con meloxicam no está recomendada (ver sección 4.5).

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

Los AINES deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) pues podrán exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

En pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia congestiva cardíaca de leve a moderada es necesario un apropiado seguimiento y asesoramiento ya que se han registrado casos de retención de líquidos y edema en la asociación con AINES.

Se recomienda realizar una monitorización clínica de la presión arterial al inicio del estudio especialmente durante el inicio del tratamiento con meloxicam, en pacientes con riesgo.

Resultados obtenidos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINES, incluido meloxicam (particularmente a altas dosis y tratamientos prolongados) podrían asociarse con un leve incremento del riesgo de padecer trombosis arterial (por ejemplo infarto de miocardio o apoplejía). No hay suficientes datos que permitan excluir al meloxicam de estos riesgos.

Pacientes con hipertensión incontrolada, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular solamente deberían ser tratados con meloxicam con precauciones especiales. En pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deberían establecerse precauciones similares previas al inicio del tratamiento de larga duración.

Reacciones cutáneas

Se han notificado muy raramente en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8), reacciones cutáneas serosas, algunos de ellos fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que en los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio de la terapia, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con meloxicam a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (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 de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con meloxicam debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET 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 SSJ o NET con el uso de meloxicam, éste no debe ser usado de nuevo en el paciente.

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 mayor parte de los AINEs, se han observado ocasionalmente incrementos en los niveles de las transaminasas séricas, incrementos en la bilirrubina sérica u otros parámetros hepáticos, incrementos en la creatinina sérica y nitrógeno de urea en sangre, así como otras alteraciones de laboratorio. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones transitorias y leves. Si la anomalía resulta ser significativa o persistente, conviene interrumpir entonces la administración de meloxicam y realizar las pruebas necesarias.

Insuficiencia renal funcional

Los AINEs, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir insuficiencia por una disminución de la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosis-dependiente. 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 cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía lúpica
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o índice de Child-Pugh ≥ 10)

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

En pacientes en estado de fallo renal avanzado o hemodiálisis la dosis de meloxicam no debe ser superior a 7,5 mg. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (por ejemplo, en 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 puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los medicamentos antihipertensivos (ver sección 4.5). En consecuencia, como resultado, edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión pueden precipitarse o agravarse en pacientes susceptibles. La monitorización clínica es por tanto necesaria para los pacientes con situación de 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 penretrexed

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que reciben penretrexed, la administración de meloxicam se debe parar como mínimo durante 5 días y 2 días después al día de la administración de penretrexed (ver sección 4.5).

Otras advertencias y precauciones

A menudo, los efectos indeseables son peor tolerados 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, cuyas funciones renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas. Los ancianos tienen una frecuencia mayor de reacciones adversas a los AINES, especialmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser 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 y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir, o sometidas a pruebas de infertilidad, debería considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver la sección 4.6).

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Riesgos derivados de la hiperpotasemia:

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

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

El riesgo se incrementa cuando los medicamentos previamente mencionados se administran conjuntamente con meloxicam.

Interacciones farmacodinámicas:

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

No se recomienda la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg en dosis única o ≥ 3 g como dosis total diaria (ver sección 4.4), ya que la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Corticoesteroides (ej.- Glucocorticoides):

El uso concomitante con corticoides requiere cautela debido al aumento del riesgo de sufrir hemorragias o úlceras gastrointestinales.

Anticoagulantes o heparina:

Riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetar y de una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos anticoagulantes, tales como warfarina, inhibidores de la trombina e inhibidores del factor Xa (ver sección 4.4). No se recomienda el uso simultáneo de AINEs y anticoagulantes o heparina administrada en geriátricos o en dosis curativas (ver sección 4.4).

En los casos restantes (p.ej. a dosis preventivas), es necesario usar heparina con precaución debido a un mayor 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, debido a una inhibición de la función plaquetar y de una agresión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida) la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina-II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se recomienda una hidratación adecuada de los pacientes así como una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y periódicamente a lo largo del mismo (ver también sección 4.4).

Otros antihipertensivos (p. ej. β -bloqueantes):

Como en el caso anterior, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (e.j. ciclosporina tacrolimus):

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de los inhibidores de 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.

Deferasirox:

La administración concomitante de meloxicam y deferasirox puede incrementar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. La combinación de ambos productos se ha de realizar con precaución.

Interacciones farmacocinéticas (Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otros medicamentos)

Litio:

Se ha demostrado 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 sangre 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).

Pemetrexed:

Para el uso concomitante de meloxicam y pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), la administración de meloxicam se debe parar 5 días antes y 2 días después al día de administración de pemetrexed. Si la combinación de meloxicam con pemetrexed es necesaria, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, especialmente la mielosupresión y las reacciones adversas gastrointestinales. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 45 ml/min) no se recomienda la administración concomitante de meloxicam con pemetrexed.

En pacientes con función renal anormal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min), la dosis de meloxicam de 15 mg puede disminuir la eliminación de pemetrexed y, consecuentemente, aumentar la aparición de efectos adversos de pemetrexed. Así pues, se debe tener precaución al administrar conjuntamente meloxicam 15 mg con pemetrexed en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min).

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 vida-media desciende a 13 ± 3 horas. Se trata de una interacción clínicamente significativa.

Interacciones Farmacocinéticas: Efectos de la combinación de meloxicam con otros medicamentos en la farmacocinética

Antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida)

Meloxicam se elimina casi totalmente mediante metabolismo hepático, aproximadamente dos tercios del cual está mediado por las enzimas del citocromo (CYP) P450 (ruta mayoritaria CYP 2C9 y ruta minoritaria CYP 3A4) y un tercio por otras vías, como la oxidación por peroxidasa. La posibilidad de una interacción farmacocinética se debe tener en cuenta cuando se administra simultáneamente meloxicam con otros fármacos que inhiben, o que son metabolizados por, CYP 2C9 y/o CYP 3A4. Se pueden esperar interacciones vía CYP 2C9 en combinación con medicamentos como antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida), lo cual puede llevar a un aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos y de meloxicam. Los pacientes que toman conjuntamente meloxicam con sulfonilureas o nateglinida se deben monitorizar cuidadosamente para la hipoglucemia.

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 afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gástrulas tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en estadios tempranos del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. El riesgo parece aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado producir un aumento en las pérdidas pre- y post- implantación y en la letalidad embrionaria. Adicionalmente, se ha notificado un aumento de las incidencias de malformaciones varias, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno 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, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los

cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por tanto, no se debe administrar meloxicam durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea claramente necesario. Si la mujer intenta quedarse embarazada o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a ibuprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ibuprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer

*el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis (ver arriba).

* la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un retraso o prolongación del parto.

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

Lactancia

Aunque no existe experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Por lo tanto, no está recomendada la administración en mujeres que están dando el pecho.

Fertilidad

El uso de meloxicam, al igual que ocurre con cualquier fármaco inhibidor de la síntesis de ciclooxygenasa/prostaglandinas, puede afectar la fertilidad femenina y no es recomendable en mujeres con intenciones de concebir. En mujeres con dificultades para concebir o sometidas a pruebas de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado de estudios específicos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, en base al perfil farmacodinámico y las reacciones adversas comunicadas al fármaco, 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 incluyendo visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central.

4.8. Reacciones adversas

a) Descripción general

Los datos procedentes de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINES (particularmente en altas dosis y a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (p.ej.: infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se han descrito edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINES.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales,

especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, han sido notificadas después de la administración (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado gastritis, con menor frecuencia.

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

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 los ensayos clínicos con una duración del tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban 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 1 año.

Se han incluido reacciones adversas a medicamentos descritas como consecuencia de los informes recibidos 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Tabla de reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Raros: Recuento celular sanguíneo anormal (incluyendo recuento diferencial de células blancas): leucocitopenia, trombocitopenia.

Muy raros: Se han notificado casos de agranulocitosis (ver apartado c).

Trastornos en el sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas diferentes a anafilácticas o anafilactoides.

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.

Trastornos psiquiátricos:

Raros: Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas

Frecuencia no conocida: Estados de confusión, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefaleas.

Poco frecuentes: Mareo, somnolencia.

Trastornos oculares.

Raros: Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: Vértigo.

Raros: Tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Raros: Palpitaciones.

Se ha notificado insuficiencia cardíaca asociado a tratamiento con AINEs.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial (ver sección 4.4), sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: Asma en determinados pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico (p. ej. aspirina) o a otros AINEs.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, estomatitis, gastritis, eructación.

Raros: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis.

Muy raras: Perforaciones gastrointestinales.

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

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Trastorno de la función hepática (p.ej. aumento de transaminasas o bilirrubina)

Muy raros: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, erupciones.

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria.

Muy raros: Dermatitis bullosa, eritema multiforme

Frecuencia no conocida: reacciones de fotosensibilidad, exantema fijo medicamentoso (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasemia, (ver sección 4.4 y sección 4.5.), test de función renal anormal (aumento de creatinina y urea en plasma).

Muy raros: Insuficiencia renal aguda en determinados pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4.)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Infertilidad femenina, ovulación retardada

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración:

Poco frecuentes: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores.

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

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 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

Lesión renal orgánica que suele resultar en insuficiencia renal aguda: se han descrito en muy raras ocasiones, casos de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: 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: Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, oxicams.
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 90 % 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, el pico de concentraciones plasmáticas máximas medianas 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, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el término de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas con relativamente pequeños picos que fluctúan en el rango entre 0,4 – 1,0 µg/ml para dosis de 7,5 mg y 0,8 – 2,0 µg/ml para 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 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 o el uso de antiácidos inorgánicos.

Distribución

Meloxicam se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente 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 bajo, es decir, aproximadamente 11 L después de la administración i.m. o i.v. muestra una variación interindividual del orden del -7 - 20 %. El volumen de distribución después de la administración de dosis múltiples de meloxicam (7,5 a 15 mg) por vía oral es de unos 16 L con coeficientes de variación del 11 al 32%.

Biotransformación

El 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 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 sólo trazas de la droga madre es excretada en orina.

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

Linealidad y 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

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tienen un efecto substancial en la farmacocinética del meloxicam. Los sujetos con insuficiencia renal moderada tuvieron un aclaramiento total del fármaco significativamente mayor. En pacientes con 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

Sujetos varones de edad avanzada mostraron parámetros farmacocinéticos medios similares comparado con los de sujetos varones jóvenes. Pacientes ancianas mostraron valores AUC mayores y semividas de eliminación más largas comparado con aquellos de sujetos jóvenes de ambos sexos. El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en pacientes de edad avanzada fue ligeramente más bajo que el reportado 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 cuando se procede a la administración crónica en dos especies animales.

Estudios por vía oral sobre la reproducción en ratas han mostrado una disminución de las ovulaciones e inhibición de las implantaciones, así como efectos embriotóxicos (aumento de las resorpciones) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/Kg/día y superiores. Los 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 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 de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Citrato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVdC /aluminio. Cajas de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500 ó 1000 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

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.524

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

Fecha de autorización: 20/01/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023