

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 7,5 mg de meloxicam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 63 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido contiene 15 mg de meloxicam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 126 mg de lactosa (como lactosa monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Meloxicam UR 7,5 mg comprimidos

Comprimidos de color amarillo claro, redondos, biconvexos biselados con una B y 18 grabado en una cara y plano por la otra.

Meloxicam UR 15 mg comprimidos

Comprimidos de color amarillo claro, redondos, biconvexos biselados con una B y 19 grabado en la línea de rotura de una cara y plano por la otra.

Los comprimidos de 15 mg pueden dividirse en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento sintomático de corta duración de las crisis agudas de osteoartrosis.
- Tratamiento sintomático de larga duración de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo 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 osteoartrosis*: 7,5 mg/día (un comprimido de 7,5 mg o medio comprimido de 15 mg). En caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg o un comprimido de 15 mg).

- *Artritis Reumatoide y espondilitis anquilosante*: 15 mg/día (dos comprimidos de 7,5 mg o uno de 15 mg). (Ver también la sección “*poblaciones especiales*”).

Dependiendo del efecto terapéutico, la dosis puede ser reducida a 7,5 mg una vez al día (un 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 un elevado riesgo de efectos adversos (ver sección 5.2):

En pacientes de edad avanzada, la dosis recomendada para tratamientos de larga duración como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante es de 7,5 mg diarios. Los pacientes con elevado riesgo de efectos adversos deben comenzar el tratamiento con 7,5 mg diarios (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver sección 5.2):

En pacientes dializados con insuficiencia renal grave, la dosis no debe exceder de 7,5 mg diarios. No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (p.ej. pacientes con aclaramiento de creatinina mayor que 25 ml/min). (Para pacientes con fallo renal grave no dializados, ver sección 4.3)

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2):

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3).

Población pediátrica

Meloxicam UR 7,5 y 15 mg comprimidos está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 4.3).

Existe este medicamento en otras dosis, que puede ser más apropiado.

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

Meloxicam 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 o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1, o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. AINEs, aspirina. Meloxicam no debe administrarse a pacientes que han tenido manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de aspirina u otros AINEs.
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionada con terapia previa con AINEs.
- episodios activos o histórico de hemorragia/úlceras pépticas recurrentes (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- insuficiencia hepática grave
- insuficiencia renal grave no dializada
- hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos
- insuficiencia cardíaca congestiva grave

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se pueden reducir los efectos adversos utilizando la dosis efectiva más baja posible durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2, y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares descritos seguidamente)

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada en caso de un efecto terapéutico insuficiente, ni debe añadirse un AINE adicional al tratamiento porque ello podría incrementar la toxicidad y no se ha demostrado un beneficio terapéutico. No debe utilizarse meloxicam con AINEs concomitantes que incluyan inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2.

El tratamiento con meloxicam no es adecuado para pacientes que requieran alivio de dolor agudo.

En ausencia de mejoría después de varios días, debe reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento.

Deben determinarse los antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para garantizar su total resolución antes de iniciar el tratamiento con meloxicam. Debe prestarse atención de forma habitual a la posible aparición de una recidiva en pacientes tratados con meloxicam y con antecedentes de este tipo.

Efectos gastrointestinales:

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones que pueden ser mortales con todos los AINEs, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes previos de un suceso gastrointestinal grave.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor con el incremento de las dosis de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, particularmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis disponible. Para estos pacientes debe aplicarse una terapia combinada de agentes protectores (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), así como en pacientes que requieran una dosis mínima simultánea de aspirina, u otro medicamento susceptible de incrementar el riesgo gastrointestinal (ver lo que sigue y 4.5).

Pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, particularmente pacientes de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal anómalo (especialmente hemorragias gastrointestinales) especialmente en la fase inicial del tratamiento.

En pacientes que reciban medicación simultánea que pueda aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, tales como heparina como tratamiento curativo o administrada en geriatría, anticoagulantes como warfarina, otros antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico suministrado en dosis (≥ 500 mg como única toma o ≥ 3 g como cantidad diaria total), no se recomienda la combinación con meloxicam (ver sección 4.5).

Si se produce hemorragia gastrointestinal o úlcera en pacientes tratados con meloxicam, debe interrumpirse el tratamiento.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que pueden exacerbar estas situaciones (ver sección 4.8).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada requieren de un seguimiento y consejo adecuado ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs.

En situación basal se recomienda monitorización clínica de la presión arterial en pacientes en riesgo, y especialmente durante el inicio del tratamiento con meloxicam.

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs incluido meloxicam (especialmente con dosis elevadas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de episodios tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay suficientes datos para excluir semejante riesgo con meloxicam.

Los pacientes con hipertensión descontrolada, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular, sólo pueden tratarse con meloxicam tras un cuidadoso estudio. Un estudio similar debe realizarse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Reacciones cutáneas

Parece que los pacientes tienen el riesgo más alto de sufrir estas reacciones al inicio de la terapia, en la mayoría de los casos, la aparición de la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento. Se debe discontinuar 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 con riesgo de muerte (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) con el uso de Meloxicam.
- Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizar de cerca las reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ y NET se encuentra dentro de las primeras semanas de tratamiento.
- El tratamiento con meloxicam debe ser interrumpido si están presentes los síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa)
- Los mejores resultados en la gestión de SSJ y TEN provienen del diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de Meloxicam, no se debe reiniciar el tratamiento con meloxicam en este paciente en ningún momento.

Parámetros de las funciones hepática y renal

Como con la mayor parte de los AINEs, se han observado incrementos ocasionales en los niveles de las transaminasas séricas, incrementos en la bilirrubina sérica u otros parámetros de la función hepática, así como incrementos en la creatinina sérica y nitrógeno de la urea en sangre y 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 de la vasodilatación de las prostaglandinas renales, pueden inducir a un fallo renal funcional mediante la reducción de la filtración glomerular. Esta reacción adversa es dosis-depende. Al principio del tratamiento, o después del incremento de la dosis, se recomienda la monitorización cuidadosa de la diuresis y de 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 (por cualquier causa)
- insuficiencia cardiaca congestiva
- insuficiencia renal
- síndrome nefrótico

- lupus neuropático
- disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o resultado de Child-Pugh ≥ 10).

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

La dosis de meloxicam en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis no debe ser superior a 7,5 mg. No se requiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min)

Retención de sodio, potasio y agua:

Los AINEs pueden provocar la inducción de retención de sodio, potasio y agua e interferencias con los efectos natriuréticos de diuréticos. Además, puede producirse una reducción del efecto de los fármacos antihipertensores (ver sección 4.5). En consecuencia en pacientes susceptibles como resultado puede provocar o exacerbar edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión. Por lo tanto, es necesaria la monitorización clínica en pacientes de riesgo (ver secciones 4.2 y 4.3).

Hiperpotasemia:

La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o el tratamiento concomitante conocido por incrementar la potasemia (ver sección 4.5). En dichos casos se debe realizar una monitorización regular de los valores de potasio.

Combinación con pemetrexed

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que reciben pemetrexed, debe suspenderse meloxicam al menos en los 5 días anteriores, en el día del tratamiento y al menos en los 2 días siguientes a 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 avanzada, delicadas o debilitadas, que deberán ser cuidadosamente vigiladas. Como con otros AINEs, es preciso extremar la prudencia en las personas ancianas, cuyas funciones renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas. Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINEs, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

Como otros antiinflamatorios, el meloxicam puede enmascarar síntomas de enfermedad infecciosa.

El uso de meloxicam 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, debería considerarse la interrupción del tratamiento con meloxicam (ver sección 4.6).

Este medicamento contiene lactosa.

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

Este medicamento contiene sodio.

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Riesgos debidos a hiperpotasemia

Determinados medicamentos o grupos terapéuticos podrían favorecer la hiperpotasemia: sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolímús y trimetoprim.

El inicio de la hiperpotasemia puede depender de si existen factores asociados.

Este riesgo aumenta al administrar los fármacos anteriores con meloxicam.

Interacciones Farmacodinámicas:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ácido acetilsalicílico :

No se recomienda la combinación con otros antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 500 mg como única toma o ≥ 3 g como cantidad total diaria. (ver sección 4.4)

Corticosteroides (por ejemplo Glucocorticoides)

Requiere precaución el uso concomitante con corticosteroides debido a que incrementa el riesgo de hemorragias y úlcera gastrointestinal.

Anticoagulantes o heparina:

Riesgo incrementado considerablemente de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y de una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden incrementar los efectos de los anticoagulantes, tales como warfarina (ver sección 4.4). No se recomienda el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes o heparina administrados en geriátricos o en dosis curativas (ver sección 4.4). En los casos restantes (p. ej. dosis preventivas) es necesario la precaución del uso de heparina debido al incremento del riesgo de hemorragia.

Si resulta imposible evitar dicha combinación, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs):

Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, Inhibidores de la ECA y Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con insuficiencia renal comprometida), la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un deterioro posterior de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar convenientemente, asegurándose de monitorizar la función renal después del inicio de la terapia concomitante, así como periódicamente a partir de entonces (ver sección 4.4).

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

Tal como en las sustancias mencionadas anteriormente, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (por ejemplo ciclosporina, tacrolimús):

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de inhibidores calcineurínicos como la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se debe medir la función renal durante el tratamiento asociado. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Desferasirox

La administración concomitante de meloxicam con deferasirox podría aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Debe observarse precaución al combinar estos medicamentos.

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 pudiendo 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 los casos en que sea necesario el tratamiento combinado deberá 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 (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 anteriormente). (Ver sección 4.8).

Pemetrexed

Para el uso concomitante de meloxicam y pemetrexed en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), la administración de meloxicam debe suspenderse en los 5 días anteriores, en el día y en los 2 días siguientes a la administración de pemetrexed. Si es necesario combinar meloxicam con pemetrexed, es necesario supervisar atentamente a los pacientes, sobre todo por mielosupresión y reacciones adversas gastrointestinales. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min), no se recomienda la administración concomitante de meloxicam y pemetrexed.

En pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), las dosis de 15 mg de meloxicam podrían reducir la eliminación de pemetrexed y, por consiguiente, incrementar la incidencia de acontecimientos adversos de pemetrexed. Por ello, hay que observar precaución al administrar 15 mg de

meloxicam junto con pemetrexed en pacientes con función normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min).

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

Colestiramina:

Colestiramina acelera la eliminación de meloxicam por interrupción de 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

No se han detectado interacciones farmacocinéticas relevantes respecto a 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 manera adversa en el embarazo y/o desarrollo embrionario. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gástricas 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. 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.

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

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

y 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 se recomienda la administración en mujeres en fase de lactancia.

Fertilidad

El uso de meloxicam, como sucede con cualquier otro fármaco que se sabe que inhibe la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, podría afectar a la fertilidad de la mujer y no se recomienda su uso en mujeres que intenten concebir. En mujeres que tengan dificultades para concebir o sometidas a investigaciones sobre infertilidad, debe considerarse la suspensión de meloxicam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca asociados al tratamiento con AINEs.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en ocasiones mortales, particularmente en pacientes 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) después de la administración. Con menor frecuencia, se ha observado gastritis.

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 ensayos clínicos con un tratamiento de duración 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 un 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b) Lista tabulada de Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia
Raras: Alteraciones del recuento sanguíneo (incluyendo el recuento diferencial de células blancas): leucopenia, trombocitopenia.
Muy raras: Casos de agranulocitosis se han reportado (ver sección c).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Otras reacciones alérgicas como reacciones anafilácticas o anafilactoides
Desconocidas: Reacciones Anafilácticas/anafilactoides

Trastornos psiquiátricos:

Raras: Alteraciones del estado de ánimo, pesadillas
Desconocidas: Estado de confusión, desorientación

Trastornos del sistema nervioso.

Frecuente: cefaleas
Poco frecuentes: mareos, somnolencia

Trastornos oculares:

Raras: alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa, conjuntivitis

Trastornos auditivos y laberínticos

Poco frecuentes: Vértigo
Raras: Tinnitus

Trastornos cardiacos

Raras: palpitaciones
La insuficiencia cardiaca se ha notificado en asociación al tratamiento con AINEs

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Aumento de la presión sanguínea (ver sección 4.4), enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Crisis asmáticas en determinados pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico y a otros AINEs

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencias, diarrea
Poco frecuentes: Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis gastritis, eructación.
Raras: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis
Muy raras: Perforación gastrointestinal
Desconocida: Pancreatitis

Hemorragias gastrointestinales, ulceración o perforación a veces pueden ser graves y potencialmente fatales, especialmente en pacientes de edad avanzada. (Ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Poco comunes: Trastorno de la función hepática (p. Ej. elevación de las transaminasas o de la bilirrubina).

Muy raras: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, rash.

Raras: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Muy raras: Dermatitis ampollosa, eritema multiforme.

Desconocidas: Reacciones de fotosensibilidad

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hipercalcemia (ver sección 4.4 y sección 4.5), test de la función renal anormal (incremento de creatinina sérica y/o suero en urea)

Muy raras: Fallo renal acusado en particular en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4)

Alteraciones generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Edema, incluyendo edema en los miembros inferiores.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Muy raras veces se han reportado casos de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos (ver sección 4.5)

d) Reacciones adversas relacionadas con el producto que no se han observado hasta el momento pero que se aceptan generalmente ya que son atribuibles a otros compuestos de esta clase.

Daño orgánico renal que puede derivar con probabilidad en enfermedad renal aguda: Se ha informado de casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrítico 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, web: 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 tres veces al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, 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, con 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, 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, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el plazo de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas medias 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, en la misma medida). Las medias de las concentraciones plasmáticas máximas de meloxicam en estado estacionario se alcanzan dentro de las cinco a seis horas para los comprimidos, cápsulas y suspensión oral, respectivamente. 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 aproximadamente la mitad de las del plasma.

El volumen de distribución es bajo, aprox. 11 L después de la administración i.m. o i.v. y muestra una variación interindividual en el orden del 7%-20%. El volumen de distribución después de varias dosis orales de meloxicam (7,5 a 15 mg) es aproximadamente de 16 L con coeficientes de variación que van del 11% al 32%.

Metabolismo o Biotransformación

Meloxicam experimenta una extensiva biotransformación hepática. Se identificaron cuatro metabolitos distintos 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

Meloxicam se excreta mayoritariamente 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 inalterada 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/minuto después de la administración oral, intravenosa o rectal de dosis únicas.

Linealidad/ No linealidad

El meloxicam muestra una farmacocinética lineal a dosis de 7.5 mg y 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 de meloxicam. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían un aclaramiento total del fármaco significativamente mayor. Se observa reducción de la unión a proteínas en pacientes con insuficiencia renal terminal. En insuficiencia renal terminal, el incremento del volumen de distribución, puede dar lugar a 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 medio en plasma en pacientes *de edad avanzada* fue ligeramente más bajo que en sujetos jóvenes. Las pacientes (sexo femenino) de edad avanzada mostraron valores de AUC más elevados y tiempos medios de eliminación más largos en comparación con los pacientes jóvenes de ambos géneros. El aclaramiento del plasma en estado estacionario en personas de edad avanzada fue ligeramente inferior que el de personas jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En el transcurso de estudios preclínicos, el perfil toxicológico de 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 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 reabsorciones) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/Kg y superiores. Los estudios sobre la toxicidad reproductiva en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad con dosis orales de hasta 4mg/kg en ratas y 80mg/kg en conejos.

Los niveles de dosis usados excedieron la dosis clínica (7,5-15 mg) en un factor de 10 a 5 en mg/Kg sobre una dosis básica (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 mutagénico, 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

Citrato de sodio
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PVDC/aluminio, en cajas de 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 140, 280, 300, 500, o 1000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARISTO PHARMA IBERIA S.L.
c/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz - Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meloxicam UR 7,5 mg comprimidos EFG: 67.385

Meloxicam UR 15 mg comprimidos EFG: 67.384

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

Diciembre de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>.