

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melozaltan 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Meloxicam 15 mg

Excipiente: Lactosa 86.00 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimido de color amarillo claro, redondo, liso, biselado no recubierto, con ranura central en una cara y sin identificación sobre la otra cara. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Vía Oral

Adultos:

- Crisis agudas de artrosis: 7,5 mg/día. Si es necesario, en caso de no producirse mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día.
- Artritis Reumatoide, espondilitis anquilosante: 15 mg/día (ver también “Poblaciones Especiales”).

De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7,5 mg/ día.

NO SOBREPASAR LA DOSIS DE 15 mg/ día.

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

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible 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.

Poblaciones Especiales

Ancianos o pacientes que corren un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 5.2):

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

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).

Niños.

Meloxicam no debe administrarse a niños menores de 15 años.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre de la gestación y lactancia (ver sección 4.6 “Embarazo y lactancia”).
- Hipersensibilidad a meloxicam o a cualquiera de los excipientes o hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico. Meloxicam no debe administrarse a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios deferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave no dializada.
- Hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- Insuficiencia cardiaca congestiva grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales:

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el meloxicam se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales), en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal. Úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en paciente con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. 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 baja 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 ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con meloxicam, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

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

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

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

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, sólo deberían recibir tratamiento con meloxicam si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej.; hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgo de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. 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 las primeras semanas de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de meloxicam ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad, los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier medicamento 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 debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

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

- 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.

- Los AINEs pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos y, consecuentemente, pueden agravar el estado de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión (ver secciones 4.2 y 4.3).

- 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 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 ancianos.
- Tratamientos concomitantes con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- 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).

Retención de sodio y agua: Retención de sodio y agua con posibilidad de edema, hipertensión o empeoramiento de la hipertensión, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. En caso de hipertensión o insuficiencia cardíaca, es necesaria una monitorización clínica tan pronto como se inicie el tratamiento. Puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo (ver sección 4.5).

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

- 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 ancianas, cuyas funciones renal, hepática y cardíaca se encuentran a menudo alteradas.

- En caso de que se presente un efecto terapéutico insuficiente, no se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada ni se debe añadir otro AINE al tratamiento, ya que esto puede incrementar la toxicidad, mientras que no se ha demostrado la ventaja terapéutica. En ausencia de mejora tras algunos días, el beneficio clínico del tratamiento debe ser reevaluado.

- 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.

- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o con problemas de mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.
- Se debe evitar la administración concomitante de meloxicam con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.
- Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones Farmacodinámicas:

Otros AINEs, incluyendo salicilatos:

La administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se recomienda el uso concomitante de meloxicam con otros AINE. (Ver sección 4.4).

Corticoides:

Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales:

Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico. Riesgo aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y de una agresión de la mucosa gastroduodenal. No se recomienda el uso simultáneo de AINEs y anticoagulantes orales (ver sección 4.4). 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 plaquetaria y de una agresión de la mucosa gastroduodenal (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

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 ancianos 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 ancianos. 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 (β -bloqueantes):

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

Ciclosporina:

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina 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 ancianos.

Dispositivos Intrauterinos:

Se ha observado que los AINEs disminuyen la eficacia de los dispositivos intrauterinos. Esta disminución de eficacia ya se había reportado anteriormente, sin embargo necesita nueva confirmación.

Interacciones Farmacocinéticas (efecto de 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).

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.

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

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, meloxicam, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si se utiliza meloxicam, una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

2) Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardíaco-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Fertilidad: el uso de meloxicam puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentado concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Lactancia: aunque no existe experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Por lo tanto, debe evitarse la administración en mujeres que están dando el pecho.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:

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 ancianos (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea,

flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis, ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

a) Descripción General

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en los ensayos clínicos. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban incluidos 3750 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 18 meses (duración media del tratamiento 127 días).

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 ($< 1/10.000$).

b) Tabla de Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Anemia.

Poco frecuente: Alteraciones del recuento celular sanguíneo: leucocitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis (ver apartado c).

Trastornos en el sistema inmunológico:

Raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos:

Raros: Alteraciones del estado de ánimo, insomnio y pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Sensación de aturdimiento, cefaleas.

Poco frecuentes: Vértigos, tinnitus, somnolencia.

Raros: Confusión.

Trastornos oculares.

Raros: Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa.

Trastornos cardiovasculares:

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

Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración), puede asociarse con un moderado

aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Hepatitis, lesión hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Prurito, erupción.

Poco frecuentes: Urticaria.

Muy raros: Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, angioedema, reacciones vesiculares tales como eritema multiforme, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasemia, (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 4.5.).

Raros: Insuficiencia renal funcional aguda en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4.).

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración:

Frecuente: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: Alteraciones transitorias de las pruebas de la función hepática (p. ej. elevación de las transaminasas o de la bilirrubina).

Poco frecuentes: Alteración de las pruebas destinadas a examinar la función renal (p. ej. incremento de la creatinina o urea).

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

Se han reportado casos aislados 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 casos aislados de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar (ver sección 4.4).

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 cardiaca. 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: ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO, 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 89 % después de la administración oral (cápsulas). Comprimidos, suspensión oral y cápsulas han mostrado ser bioequivalentes.

Después de la administración de una única dosis de meloxicam, el pico 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 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 de meloxicam en estado estacionario, se alcanzan dentro de las 5 a 6 horas para los comprimidos, cápsulas y suspensión oral respectivamente. Tratamientos continuados durante períodos de más de un año dan como resultado concentraciones similares a las observadas una vez alcanzado, por primera vez, el estado estacionario. La absorción de meloxicam, después de la administración oral, no se altera con la ingestión concomitante de alimento.

Distribución.

Meloxicam se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albumina (99 %). Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones de aproximadamente la mitad de las del plasma. El volumen de distribución es bajo, 11 L de media. La variación interindividual es del orden del 30 - 40 %.

Biotransformación.

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 solo trazas de la droga madre es excretada en orina.

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

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.

Insuficiencia Renal y Hepática:

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

Ancianos:

El aclaramiento plasmático medio en estado estacionario en ancianos fue ligeramente mas bajo que el reportado en 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: 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

Almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado (almidón 1500), sílice coloidal anhidra, citrato de sodio, lactosa (Tablettose 80), celulosa microcristalina (Avicel PH102) y estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/AL ,en cajas de 20 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No posee requerimientos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zaltanpharma Laboratorios S.L.
José Echegaray, 8, Edif. 3, Planta 2, Oficina 7,
Las Rozas de Madrid,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68797

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

Mayo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2013