

Virobrón

Meloxicam

comprimidos



333420



333420

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA: Cada comprimido contiene: Meloxicam 15 mg; Exc. (Lactosa monohidrato 20,00 mg; Celulosa microcristalina 107,50 mg; Povidona 9,00 mg; Crospovidona 14,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Citrato de sodio dihidratado 30,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Óxido de hierro amarillo 0,50 mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antirreumático, antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Oxicamo. Código ATC: M01AC06

INDICACIONES: Tratamiento sintomático de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

FARMACODINAMIA: Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide (AINEs) con acción antirreumática, antiinflamatoria y analgésica. Meloxicam inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, mediadores de la inflamación, de un modo más potente en el sitio de la inflamación que en la mucosa gastrointestinal o en los riñones. Esto es debido a una inhibición selectiva/preferencial de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la zona inflamada y en menor medida actúa sobre la ciclooxigenasa-1 (COX-1) cuya inhibición es responsable de los efectos adversos. Esta acción selectiva/preferencial sobre la enzima COX-2 permite obtener resultados terapéuticos y reducir los efectos adversos propios de los AINEs.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Meloxicam se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, tal y como refleja una elevada biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 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, las concentraciones plasmáticas máximas medias se alcanzan en 2 horas para la suspensión y en 5-6 horas para las formas orales sólidas (cápsulas y comprimidos).

Con dosis múltiples, las condiciones de estado estacionario se alcanzaron en el término de 3 a 5 días. Una dosis diaria da lugar a concentraciones plasmáticas medias con fluctuaciones relativamente pequeñas en los picos 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_{máx} en estado estacionario, correspondientemente). Las concentraciones plasmáticas máximas medias de Meloxicam en estado estacionario, se alcanzan en 5 a 6 horas para los comprimidos, cápsulas y para la suspensión oral, respectivamente. El tratamiento continuado durante períodos superiores a un año da lugar a concentraciones similares a las observadas una vez alcanzado 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 11L después de la administración IM o IV y 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 16L con coeficientes de variación del 11 al 32%.

Metabolismo o Biotransformación: Meloxicam experimenta una extensiva biotransformación hepática. Se identificaron cuatro metabolitos distintos del Meloxicam en la orina, todos farmacodinámicamente inactivos. El metabolito principal, el 5'-carboximeloxicam (60% de la dosis), se forma por oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, el cual también se excreta en menor grado (9% de la dosis). Estudios in vitro sugieren que el CYP 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con menor contribución de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente la responsable de la formación de los otros dos metabolitos que representan un 16% y un 4% de la dosis administrada respectivamente.

Eliminación: 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 restos del fármaco inicial se excretan en orina.

La semivida de eliminación media varía entre 13 y 25 horas después de la administración oral, IM e IV. El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente

7-12 ml/min después de dosis únicas administradas por vía oral, intravenosa o rectal.

Linealidad/ No linealidad: Meloxicam muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica de 7,5-15 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 tiene un efecto sustancial en la farmacocinética de Meloxicam. Los sujetos con insuficiencia renal moderada tuvieron un aclaramiento total del fármaco significativamente mayor. En pacientes con fallo renal terminal se observó una unión a proteínas reducida. En el fallo renal terminal, el incremento del volumen de distribución puede resultar en un aumento de las concentraciones de Meloxicam libre.

Personas 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 descrito en sujetos jóvenes.

POSOLÓGIA: La dosis se ajustará según criterio médico a las características del cuadro clínico. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Osteoartritis: 7,5 mg por día. Si es necesario la dosis puede aumentarse a 15 mg por día.

Artritis reumatoide y espondilitis anquilosante:

15 mg por día. De acuerdo a la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7,5 mg por día.

En caso de pacientes con mayor riesgo de eventos adversos se recomienda comenzar el tratamiento con dosis de 7,5 mg por día.

La dosis diaria máxima de Meloxicam es de 15 mg por día.

Los comprimidos pueden ser ingeridos con agua u otro líquido antes, durante o después de las comidas.

CONTRAINDICACIONES: Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- tercer trimestre del embarazo.
- niños y adolescentes menores de 16 años.
- hipersensibilidad a sustancias de acción similar, como p.ej. otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico. No debe administrarse Meloxicam a pacientes con manifestaciones asmáticas, pólipos nasales, angioedema o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con un tratamiento previo con AINEs.
- úlcera péptica/hemorragia activa o antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente (dos o más episodios distintos confirmados de úlcera o hemorragia).
- insuficiencia hepática grave.
- insuficiencia renal grave no dializada.
- hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos.
- insuficiencia cardíaca grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

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

Meloxicam no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieran un alivio del dolor agudo. En ausencia de mejora tras algunos días, debe reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento.

Deben buscarse antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurarse de su curación total antes 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 descrito casos de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal que pueden ser mortales, con todos los AINEs en



cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINEs en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben empezar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Para estos pacientes se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de aspirina u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal.

Pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo cuando son personas de edad avanzada, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragias gastrointestinales), particularmente en las primeras etapas del tratamiento.

En pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como heparina administrada en geriatría o a dosis curativa, anticoagulantes como la warfarina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o $\geq 3g$ como cantidad total diaria, la combinación con Meloxicam no está recomendada.

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) ya que pueden exacerbar estas situaciones.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares: Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren monitorización y consejo adecuado ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs.

Se recomienda una monitorización clínica de la presión arterial en pacientes de riesgo antes de iniciar el tratamiento con Meloxicam y especialmente durante el inicio del mismo.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs incluyendo Meloxicam (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un ligero aumento del riesgo de procesos trombóticos arteriales (p. ej. infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir este riesgo con Meloxicam.

Pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, solamente deben tratarse con Meloxicam después de una cuidadosa consideración. Idéntica consideración debe tenerse antes de iniciar un tratamiento de mayor duración en pacientes con factores de riesgo para sufrir enfermedades cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumar).

Reacciones cutáneas: 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 período de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es durante las primeras semanas de tratamiento. Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva a menudo 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 hepática y renal: 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, así como incrementos en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre, y otras alteraciones de laboratorio. En la mayoría de los casos se trata de alteraciones transitorias y leves. Si alguna anomalía resulta ser significativa o persistente, conviene interrumpir 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 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 función renal incluyendo el volumen de diuresis 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.
- Hipovolemia (de cualquier causa)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía lúpica
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o índice 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 enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis no deberá superar 7,5 mg. No es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (p. ej. pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua:

Los AINEs pueden inducir la retención de sodio, potasio y agua, así como interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además, puede producirse un descenso del efecto antihipertensivo, de los fármacos antihipertensivos. En consecuencia, se pueden desencadenar o exacerbar las condiciones de edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes susceptibles. Por ello en pacientes de riesgo sería necesaria la monitorización clínica.

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

Combinación con pemetrexed: En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada que reciben pemetrexed, la administración de Meloxicam se debe pararse desde 5 días antes y hasta 2 días después al día de la administración de pemetrexed.

Otras advertencias y precauciones: A menudo, los efectos indeseables son peor tolerados por las personas de edad avanzada, delicadas o debilitadas, quienes 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. Las personas de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINEs, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que pueden resultar mortales.

Meloxicam, como cualquier otro AINEs puede enmascarar los síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

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, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Meloxicam.

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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), antagonistas de los receptores de la angiotensina-II, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparinas (de bajo peso molecular o no fraccionadas), ciclosporina, tacrolimus y trimetoprima. 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 (AINEs) y ácido acetilsalicílico: No se recomienda la combinación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico administrado a dosis ≥ 500 mg como ingestión única o $\geq 3g$ como cantidad total diaria.

Corticosteroides (p.ej. Glucocorticoides): El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido al riesgo aumentado de sufrir hemorragias o úlceras gastrointestinales.

Anticoagulantes o heparina: Existe un riesgo considerablemente aumentado de hemorragia, debido a una inhibición de la función plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes como la Warfarina. No se recomienda el uso simultáneo de AINEs y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis

curativas. En el resto de los casos que se use heparina (p.ej. a dosis preventivas), se requiere precaución debido al riesgo aumentado 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 plaquetaria y a una agresión de la mucosa gastroduodenal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Riesgo aumentado 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 (p. ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida) la coadministración 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 personas 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.

Otros fármacos antihipertensivos (p. ej. β -bloqueantes): En cuanto a este último, puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes (debido a una inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Inhibidores de la calcineurina (p.ej. ciclosporina, tacrolimus): Los AINEs pueden potenciar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina a través de efectos mediados por las prostaglandinas renales. Durante el tratamiento asociado se debe medir la función renal. 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 (mediante la disminución de la excreción renal del litio) que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. 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). 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.

Pemetrexed: Para el uso concomitante de Meloxicam y pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min, la administración de Meloxicam se debe parar desde 5 días antes y hasta 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 normal (aclaramiento de creatinina \geq 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 \geq 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 medicamentosas relevantes respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina con Meloxicam.

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 gastrosquisis 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 embrionofetal. 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 la organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Meloxicam puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, existen informes de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento durante el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción 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 usa Meloxicam mientras intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición a Meloxicam durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Meloxicam deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del 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;

***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 en humanos, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Se ha encontrado Meloxicam en la leche de animales lactantes. Por lo tanto, no se recomienda la administración en mujeres durante la lactancia materna.

Fertilidad: El uso de Meloxicam, al igual que ocurre



con cualquier fármaco inhibidor de la síntesis de ciclooxigenasa/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.

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 maquinarias. 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 utilizar maquinaria en caso de que aparezcan trastornos visuales incluyendo visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central.

REACCIONES ADVERSAS:

Descripción General: 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).

Se han descrito casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca 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 personas de edad avanzada. Se han descrito casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menor frecuencia, se ha observado gastritis.

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

Las frecuencias de reacciones adversas a medicamentos dadas a continuación están basadas en los casos de efectos adversos notificados en 27 ensayos clínicos con una duración de tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos en los que estaban incluidos 15.197 pacientes los cuales han sido tratados con dosis orales diarias de 7,5 ó 15 mg de Meloxicam en comprimidos o en cápsulas durante un período de hasta 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 por 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 ($<1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Anemia.

Raros: Recuento celular sanguíneo alterado (incluyendo diferencias en el recuento de los glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia.

Se han descrito casos muy raros de agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas distintas a las reacciones 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: Acúfenos.

Trastornos cardíacos:

Raros: Palpitaciones.

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

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: Asma en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea.

Poco frecuentes: Hemorragias gastrointestinales ocultas o macroscópicas, estomatitis, gastritis, eructos.

Raros: Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis.

Muy raros: Perforación gastrointestinal.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis.

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

Trastornos hepato biliares:

Poco frecuentes: Alteración de la función hepática (ej. Aumento de transaminasas o bilirrubina).

Muy raros: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Angioedema, prurito, exantema.

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

Muy raros: Dermatitis vesicular, eritema multiforme.

Frecuencia desconocida: **Exantema fijo medicamento-so.**

Se han notificado casos de exantema fijo medicamento-so (EFM) con Meloxicam. No se debe reintroducir Meloxicam en pacientes con antecedentes de EFM relacionado con este medicamento. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros medicamentos de la clase Meloxicam.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Retención de sodio y agua, hiperpotasemia, alteración en las pruebas de la función renal (aumento de la creatinina sérica y/o urea sérica).

Muy raros: Insuficiencia renal aguda especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: Infertilidad femenina, ovulación retardada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Edema incluyendo edema de los miembros inferiores.

Información sobre reacciones adversas graves de carácter individual y/o de aparición frecuente

Se han notificado casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con Meloxicam y otros medicamentos potencialmente mielotóxicos.

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 provocar insuficiencia renal aguda: se han descrito casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita (011) 6344-1300, a través del sistema nacional de notificación en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Aún no se han reportado hasta el presente casos de sobredosis no tratada.

El manejo de una sobredosis aguda con AINEs consiste esencialmente en el tratamiento sintomático y de soporte. No existe un cuadro clínico característico por sobredosis de la asociación. El tratamiento terapéutico a considerar debe ser sintomático y de soporte por complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión de la función respiratoria; terapias especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión probablemente no ayuden a la eliminación de los AINEs por su alta ligadura a las proteínas y su amplio metabolismo.

Ante la eventualidad de una posible sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962-6666 / 9247

Hospital Dr. A. Posadas

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata

(0221) 451-5555

PRESENTACIÓN: Envases con 30 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30°C. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

E.M.A.M.S. Certificado N°38.848. Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A., Zepita 3178 (C1285ABF); C.A.B.A.; República Argentina.

D.T.: Pablo Stahl, Farmacéutico.

F.U.R.: 27/11/2023

