



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3073**

BUENOS AIRES, **29 ABR 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005223-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MEXTRAN / MELOXICAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 7,5mg – 15mg, aprobada por Certificado N° 52.714.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3073**

Que a fojas 106 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MEXTRAN / MELOXICAM, aprobada por Certificado N° 52.714 y Disposición N° 0080/06, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 7 a 18, 19 a 30 y 31 a 42.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0080/06 los prospectos autorizados por las fojas 7 a 18, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3073

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.714 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005223-11-7

DISPOSICION N°

js

3073

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3073**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.714 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MEXTRAN / MELOXICAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 7,5mg – 15mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0080/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021599-05-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0080/06.-	Prospectos de fs. 7 a 18, 19 a 30 y 31 a 42, corresponde desglosar de fs. 7 a 18.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.714 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**29 ABR 2011**.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-005223-11-7

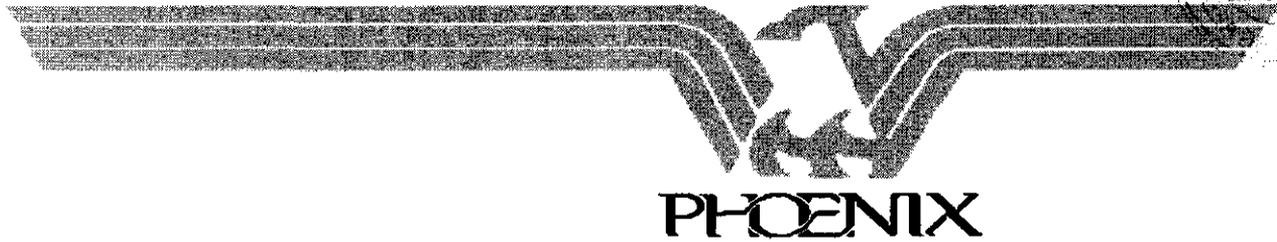
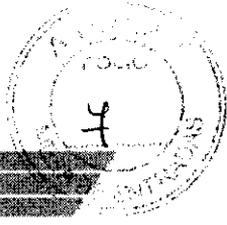
DISPOSICIÓN Nº

js

3073

M. 11/07
Dr. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3073



PROYECTO DE PROSPECTO

**MEXTRAN
MELOXICAM
Comprimidos**

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido de Mextran 7,5 mg contiene:

Meloxicam 7,5 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 72,6 mg, citrato de sodio 4,8 mg, PVP K17 5,0 mg, estearato de magnesio 1,6 mg, dióxido de silicio coloidal 0,5 mg, polietilenglicol 1500 2,0 mg, celulosa microcristalina 200 76,0 mg, crospovidona 20,0 mg.

Cada comprimido ranurado de Mextran 15 mg contiene:

Meloxicam 15 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 83,9 mg, citrato de sodio 4,8 mg, PVP K17 8,0 mg, estearato de magnesio 2,5 mg, dióxido de silicio coloidal 0,5 mg, polietilenglicol 1500 5,3 mg, celulosa microcristalina 200 75,0 mg, crospovidona 25,0 mg.

Acción Terapéutica

Antirreumático, antiinflamatorio y analgésico.

Código ATC: M01AC06.

Indicaciones

- Tratamiento sintomático a corto plazo de exacerbaciones de osteoartritis.
- Tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante.

Propiedades Farmacológicas

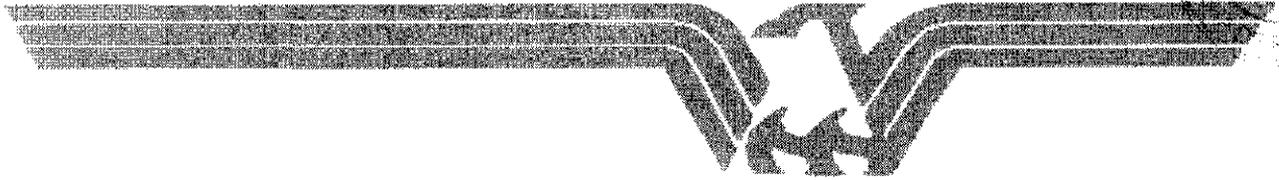
Acción Farmacológica

Grupo farmacoterapéutico: agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), Oxicam.

Meloxicam es una droga antiinflamatoria no esteroide (AINE) de la familia oxicam, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

La actividad antiinflamatoria de meloxicam ha sido probada en modelos clásicos de inflamación. Como con otros AINEs, su preciso mecanismo de acción es desconocido. Sin embargo, existe al menos un mecanismo común de acción compartido por todos los AINEs (incluido meloxicam): la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Farmacocinética

Absorción:

Meloxicam se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, lo cual se refleja por una alta biodisponibilidad absoluta de 89% después de la administración oral.

Después de la administración de una dosis única de meloxicam, las concentraciones plasmáticas máximas promedio son alcanzadas dentro de las 5 - 6 horas con la forma oral sólida.

Con dosis múltiples, las condiciones del estado estacionario fueron alcanzadas dentro de los 3 a 5 días. La dosificación única diaria lleva a concentraciones plasmáticas del medicamento con una fluctuación valle-pico relativamente pequeña en el rango de 0,4 - 1,0 µg/ml con dosis de 7,5 mg y 0,8 - 2,0 µg/ml con 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 el comprimido. El alcance de la absorción para meloxicam después de la administración oral no se altera cuando se toma junto con las comidas.

Distribución:

Meloxicam se une fuertemente a proteínas plasmáticas, esencialmente a la albúmina (99%). Meloxicam penetra bien en el líquido sinovial para dar concentraciones que son aproximadamente la mitad de las obtenidas en plasma.

El volumen de distribución es bajo, en promedio 11 l. La variación interindividual es del orden de 30% - 40%.

Metabolismo:

Meloxicam sufre una extensa biotransformación hepática. Cuatro diferentes metabolitos de meloxicam fueron identificados en orina, los cuales son farmacológicamente inactivos. El principal metabolito, 5'-carboximeloxicam (60% de la dosis), está formado por oxidación de un metabolito intermedio, 5'-hidroximetilmeloxicam, el cual también es excretado en una menor cantidad (9% de la dosis). Estudios *in vitro* sugieren que la CYP2C9 desempeña un papel importante en esta vía metabólica, con una menor contribución de la isoenzima CYP3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente responsable de los otros dos metabolitos, que constituyen el 16% y 4% de la dosis administrada, respectivamente.

Eliminación:

Meloxicam es excretado principalmente en forma de metabolitos, y ocurre en igual medida en la orina y en las heces. Menos del 5% de la dosis diaria es excretada sin cambios en las heces, mientras sólo trazas del compuesto no modificado se excretan en la orina.

La vida media de eliminación es de 20 horas. La depuración plasmática total es en promedio de 8 ml/min.

Linealidad/No linealidad:

Meloxicam demostró una farmacocinética lineal en un rango de dosis terapéuticas de 7,5 mg a 15 mg después de la administración oral o intramuscular.

Características en grupos especiales de pacientes:

Insuficiencia Hepática/Renal

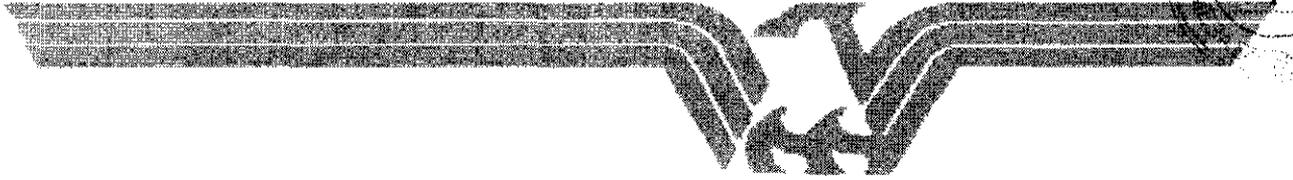
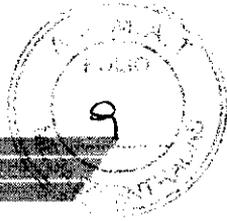
Ni la insuficiencia hepática ni la insuficiencia renal leve a moderada tienen un efecto sustancial en la farmacocinética de meloxicam. En insuficiencia renal terminal, el incremento en el volumen de

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Merita Victoria Larraque

De Directora Técnica / MP. 15571

APODEADA



PHOENIX

distribución puede producir mayores concentraciones de meloxicam libre, y la dosis de 7,5 mg por día no debe ser excedida.

Ancianos

La depuración plasmática promedio en estado estacionario en pacientes ancianos fue significativamente más baja que la informada para sujetos jóvenes.

Posología y modo de administración

Uso oral

La cantidad diaria total debe tomarse en una única dosis, con agua u otro líquido, durante una comida.

Las reacciones adversas pueden minimizarse al utilizar la dosis efectiva mínima durante la menor duración necesaria para controlar los síntomas. La necesidad del paciente de un alivio de los síntomas y una respuesta al tratamiento debe reevaluarse periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis.

- Exacerbaciones de osteoartritis: 7,5 mg por día (un comprimido de 7,5 mg ó medio comprimido de 15 mg).

De ser necesario, ante la ausencia de mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg por día (un comprimido de 15 mg ó dos comprimidos de 7,5 mg).

- Artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante: 15 mg por día (un comprimido de 15 mg ó dos comprimidos de 7,5 mg).

(Ver también sección "*Poblaciones especiales*")

Según la respuesta terapéutica, puede reducirse la dosis a 7,5 mg por día (un comprimido de 7,5 mg ó medio comprimido de 15 mg).

NO EXCEDER LA DOSIS DE 15 MG POR DÍA.

Poblaciones especiales

Ancianos y pacientes con un mayor riesgo de padecer reacciones adversas

La dosis recomendada para tratamientos a largo plazo de artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante en pacientes ancianos es de 7,5 mg por día. Los pacientes con un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas deben iniciar el tratamiento con 7,5 mg por día.

Insuficiencia renal

En pacientes dializados con insuficiencia renal grave, la dosis no debe superar los 7,5 mg por día. No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (es decir pacientes con una depuración de creatinina mayor a 25 ml/min).

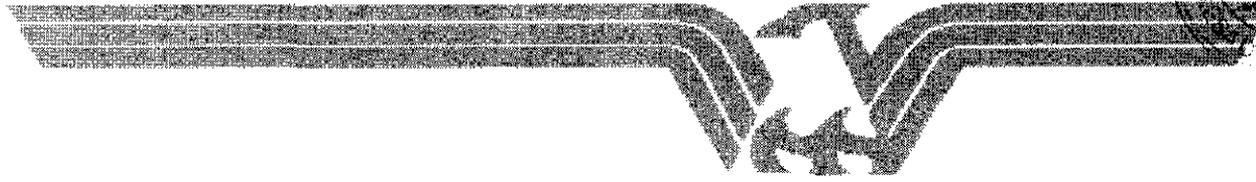
Insuficiencia hepática

No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Niños y adolescentes

MEXTRAN está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

**PHOENIX****Contraindicaciones**

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Durante el tercer trimestre del embarazo.
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Hipersensibilidad al meloxicam o a alguno de los excipientes o hipersensibilidad a sustancias con acción similar, por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina. No debe administrarse meloxicam a pacientes que han desarrollado signos de asma, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria luego de la administración de aspirina u otros AINEs.
- Antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal, relacionados con el tratamiento previo con AINEs.
- Antecedentes o presencia de úlcera péptica/hemorragia recurrente (dos o más episodios comprobados de úlcera o sangrado).
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa sin dializar.
- Hemorragia gastrointestinal, antecedentes de hemorragia cerebrovascular y otros trastornos de sangrado.
- Insuficiencia cardíaca grave.

Advertencias y precauciones

Es posible minimizar las reacciones adversas al utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

No debería excederse la dosis máxima diaria recomendada en el caso de efecto terapéutico insuficiente, ni debería agregarse un AINE adicional al tratamiento, debido a que esto podría aumentar la toxicidad y las ventajas terapéuticas no han sido comprobadas. Debe evitarse el uso de meloxicam en concomitancia con AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2.

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

Ante la ausencia de mejoría luego de varios días, debería reevaluarse el beneficio clínico del tratamiento.

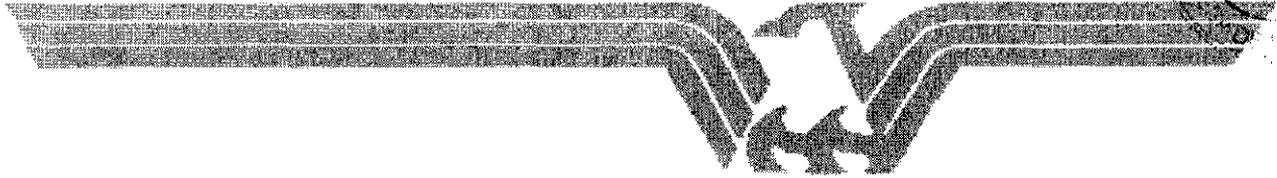
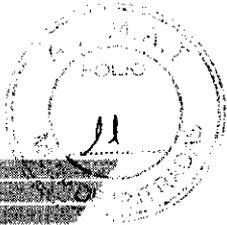
Se debe revisar cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica a fin de asegurarse su cura total antes de iniciar el tratamiento con meloxicam. Se debe prestar atención de manera rutinaria ante la posible recurrencia en pacientes tratados con meloxicam con antecedentes de este tipo.

Efectos gastrointestinales

Se han registrado casos de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, los cuales pueden ser fatales, con todos los AINEs en cualquier etapa del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o un antecedente previo de trastornos gastrointestinales serios.

El riesgo de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal es mayor cuando se aumentan las dosis de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación de la misma, y en ancianos. Dichos pacientes deben iniciar el tratamiento con la menor dosis posible. Debe considerarse para estos pacientes el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para pacientes que requieren una dosis baja concomitante de aspirina, u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente si son ancianos, deben informar acerca de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal) sobre todo en la fase inicial del tratamiento.

Se sugiere precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, tales como heparina en tratamientos curativos o administrado a gerontes, anticoagulantes tales como warfarina, u otras drogas antiinflamatorias no esteroides, incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias (≥ 1 g como única ingestión o ≥ 3 g como cantidad total diaria).

Cuando ocurre sangrado o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciben meloxicam, el tratamiento debe suspenderse.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) debido a que tales condiciones pueden exacerbarse.

Efectos cerebrovasculares y cardiovasculares

Se aconseja un monitoreo adecuado en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, debido a que se han informado casos de retención de fluidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Se recomienda el monitoreo de la presión sanguínea a nivel basal en pacientes con riesgo y especialmente durante el inicio del tratamiento con meloxicam.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs incluyendo meloxicam (especialmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento en el riesgo de sufrir eventos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No existen datos suficientes para excluir al meloxicam de tal riesgo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular deben ser tratados con meloxicam únicamente luego de una cuidadosa consideración. La misma consideración debe tenerse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Reacciones cutáneas

En raras ocasiones se han informado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, relacionadas con el uso de AINEs. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de sufrir dichas reacciones en el comienzo del tratamiento, el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Meloxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de sarpullido cutáneo, lesiones de las mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Parámetros de la función hepática y renal

Al igual que con la mayoría de los AINEs se han informado aumentos ocasionales de los niveles de transaminasa sérica, aumentos en la bilirrubina sérica y otros parámetros de la función hepática, así como también aumentos en la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre, y otras alteraciones de laboratorio. La mayoría de dichas instancias involucraron anomalías transitorias y leves. Si alguna de dichas anomalías resultara de importancia o persistente debe suspenderse la administración de meloxicam y llevarse a cabo las investigaciones pertinentes.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15574



Insuficiencia renal funcional

Los AINEs, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden provocar una falla en la función renal al reducir la filtración glomerular. Este efecto adverso es dosis dependiente. Al inicio del tratamiento, o luego del aumento de la dosis, se recomienda un cuidadoso monitoreo de la diuresis y de la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Ancianos.
- Tratamientos concomitantes tales como IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección interacciones medicamentosas).
- Hipovolemia (cualquiera sea la causa).
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Insuficiencia renal.
- Síndrome nefrótico.
- Nefropatía lúpica.
- Disfunción hepática severa (albúmina plasmática < 25 g/l o clasificación de Child Pugh ≥ 10).

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

La dosis de meloxicam en pacientes con un estadio terminal de insuficiencia renal con hemodiálisis no debe ser mayor a 7,5 mg. No se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (por ejemplo en pacientes con depuración de creatinina mayor a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua

Con los AINEs puede ocurrir una inducción a la retención de sodio, potasio y agua, y la interferencia con los efectos natriuréticos de los diuréticos. Además puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de los medicamentos antihipertensivos. En consecuencia, podrán producirse o exacerbarse edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes susceptibles. Por ello será necesario un monitoreo clínico de los pacientes en riesgo.

Hipercalemia

La hipercalemia puede verse favorecida por la diabetes o por tratamientos concomitantes conocidos para aumentar la calemia. En dichos casos debe llevarse a cabo un monitoreo regular de los valores de potasio.

Otras advertencias y precauciones

Las reacciones adversas son por lo general menos toleradas por ancianos, personas delicadas o debilitadas, quienes en consecuencia deberán ser cuidadosamente monitoreadas. Al igual que con otros AINEs, se requiere especial precaución en ancianos, quienes con frecuencia poseen disfunciones renales, hepáticas y cardíacas. Los ancianos poseen una frecuencia elevada de reacciones adversas con los AINEs, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal las cuales pueden resultar mortales.

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

El uso de meloxicam, al igual que con cualquier otro medicamento inhibidor de la ciclooxigenasa/síntesis de las prostaglandinas, puede afectar la fertilidad y no está recomendado en mujeres que intentan concebir. Las mujeres que han tenido dificultades para concebir, o que están siendo sometidas a estudios de infertilidad, deberían considerar abandonar meloxicam.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

30731



PHOENIX

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas

Se han llevado estudios de interacción únicamente en adultos.

Interacciones farmacodinámicas:

Otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y ácido acetilsalicílico ≥ 3 g /día:

No se recomienda la combinación con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides, incluyendo ácido acetilsalicílico suministrado en dosis antiinflamatorias (≥ 1 g como única toma o ≥ 3 g como dosis total diaria).

Corticosteroides (por ejemplo Glucocorticoides):

El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido al aumento del riesgo de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Anticoagulantes o heparina administrados a gerontes o en dosis curativas:

Aumento considerable del riesgo de sangrado, mediante la inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastroduodenal. Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la warfarina. No se recomienda el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes o heparina administrada en gerontes o en dosis curativas.

En otros casos de uso de heparina se requiere precaución debido al aumento del riesgo de sangrado.

Se requiere un cuidadoso monitoreo del RIN (Razón Internacional Normalizada) si se comprueba que es imposible evitar tal combinación.

Medicamentos trombolíticos y antiplaquetarios:

Aumento del riesgo de sangrado, mediante la inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Diuréticos, inhibidores ECA y Antagonistas de la Angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida) la coadministración de un IECA o de antagonistas de la Angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede derivar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. En consecuencia, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y se debe considerar el monitoreo de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, y realizarlo periódicamente.

Otras drogas antihipertensivas (por ejemplo betabloqueantes):

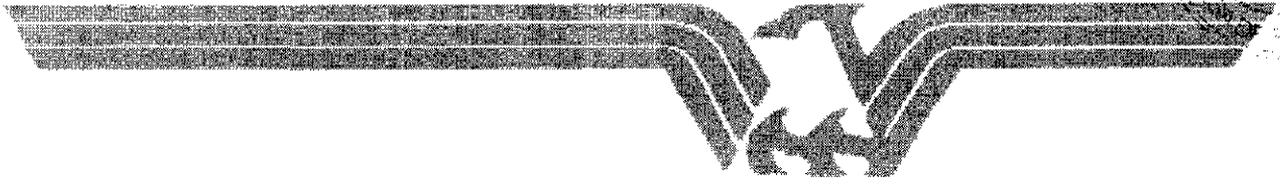
Respecto a estos últimos, puede ocurrir una disminución en el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes (debido a la inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Yzaguirre

Co-Directora Técnica / M.P. 15571

APODERADA



PHOENIX

Inhibidores de la calcineurina (por ejemplo ciclosporina y tacrolimus):

Los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina mediante los efectos mediadores de la prostaglandina vía renal. Durante el tratamiento combinado se debe medir la función renal. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función renal, especialmente en ancianos.

Dispositivos intrauterinos:

Se ha informado una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos con los AINEs. Se ha informado previamente una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos con los AINEs pero esto necesita mayor confirmación.

Interacciones farmacocinéticas: Efecto del meloxicam en la farmacocinética de otras drogas

Litio:

Se ha informado que los AINEs aumentan los niveles de litio en sangre (mediante la disminución de la excreción renal del litio), los cuales pueden alcanzar niveles tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. En caso de que dicha combinación resulte necesaria, se deben monitorear cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con meloxicam.

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 de AINEs en los pacientes con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg por semana).

El riesgo de interacción entre las preparaciones con AINEs y el metotrexato debe ser considerado también en pacientes con bajas dosis de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En caso de ser necesario un tratamiento combinado deben monitorearse el recuento de células sanguíneas y la función renal. Se debe prestar atención cuando se administran AINEs y metotrexato dentro de los 3 días, en los cuales el nivel plasmático de metotrexato podría aumentar y causar un aumento de la toxicidad.

Si bien la farmacocinética del metotrexato (15 mg por semana) no fue sustancialmente afectada por el tratamiento concomitante con meloxicam, se debe considerar que la toxicidad hematológica del metotrexato puede verse aumentada por el tratamiento con drogas AINEs.

Interacciones farmacocinéticas: Efecto de otras drogas en la farmacocinética de meloxicam

Colestiramina:

La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam al interrumpir la circulación enterohepática haciendo que la depuración de meloxicam aumente en un 50% y su vida media disminuya a 13 ± 3 horas. Esta interacción es de relevancia clínica.

No se detectaron interacciones farmacocinéticas droga-droga clínicamente relevantes en relación a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias

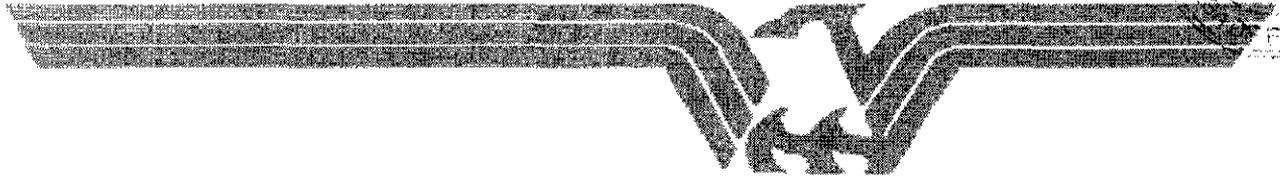
No existen estudios específicos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Sin embargo, sobre la base del perfil farmacodinámico y las reacciones adversas informadas a la droga, es probable que meloxicam no tenga influencia en estas capacidades. Los pacientes que experimenten alteraciones visuales o somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central se deben abstener de conducir o utilizar maquinaria.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



PHOENIX

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Estudios de reproducción en la rata han mostrado una disminución de la ovulación e inhibición de las implantaciones y efectos embriotóxicos (incremento de resorciones) en dosis maternotóxicas de 1mg/kg y superiores.

Los niveles de dosis de afectación excedieron las dosis clínicas (7,5 - 15 mg) por un factor de 10 a 5 veces en una dosis mg/kg de base (persona de 75 kg). Se han descrito efectos fetotóxicos al final de la gestación, compartidos por todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No se encontraron evidencias *in vitro* o *in vivo* de efectos mutagénicos. No se encontró riesgo carcinogénico en la rata y el ratón en dosis muy superiores a la dosis clínica.

Efectos teratogénicos

Estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos no revelaron teratogenicidad con dosis orales de hasta de 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de manera adversa el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis luego del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos de 1% hasta aproximadamente 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado como resultado un incremento de pérdidas pre y post implantación y letalidad embrionaria/fetal. Adicionalmente, se ha informado sobre el incremento de incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar meloxicam a menos que sea absolutamente necesario. Si una mujer que intenta concebir utiliza meloxicam, o lo utiliza durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser la más baja y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Durante el tercer trimestre de 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, la cual puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

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

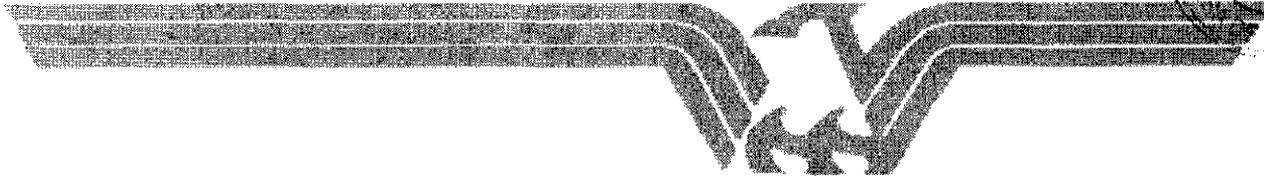
- Posible prolongación del tiempo de sangría, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso en dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto.

Por lo tanto, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Trabajo de parto y alumbramiento

Meloxicam produce inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Carragüe
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Lactancia

Si bien no existen experiencias específicas con meloxicam, se conoce que los AINEs pasan a la leche materna. Por lo tanto, su administración está contraindicada en madres que estén amamantando.

Reacciones adversas

Descripción General

Los datos de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (particularmente en dosis altas y tratamiento prolongado) pueden estar asociados con un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Se han informado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca asociados con el tratamiento de AINEs.

Los eventos adversos más comunes observados son de origen gastrointestinal. Pueden ocurrir, especialmente en ancianos, úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, a veces mortales. Se han informado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menor frecuencia se ha observado gastritis.

Las frecuencias de las reacciones adversas a la droga que se mencionan a continuación están basadas en la aparición correspondiente de eventos adversos informados en estudios clínicos con una duración del tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en los estudios clínicos con pacientes tratados con dosis orales diarias de 7,5 o 15 mg de meloxicam en comprimidos por un período de hasta un año.

Las reacciones adversas se colocaron bajo los títulos de frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10000$); desconocidas (no se puede estimar con los datos disponibles).

Lista de reacciones adversas

Trastornos en la sangre y del sistema linfático

Poco comunes: anemia.

Raros: recuento anormal en sangre (incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia.

Se han informado casos muy raros de agranulocitosis (ver "Información que caracteriza las reacciones adversas individuales serias y/o que ocurren con frecuencia").

Trastornos del sistema inmunológico

Poco comunes: reacciones alérgicas que no sean reacciones anafilácticas o anafilactoides.

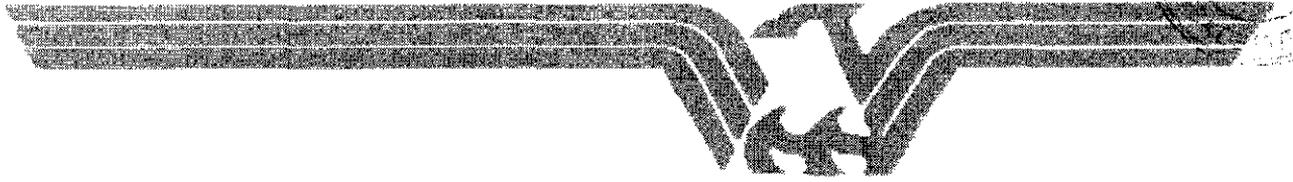
Desconocidas: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.

Trastornos psiquiátricos

Raros: alteración del humor, pesadillas.

Desconocidas: estado de confusión, desorientación.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Mercedes Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Desórdenes del sistema nervioso

Comunes: dolor de cabeza.

Poco comunes: mareos, somnolencia.

Trastornos de la visión

Raros: trastornos de la visión incluyendo visión borrosa; conjuntivitis.

Trastornos auditivos

Poco comunes: vértigo.

Raros: tinnitus.

Trastornos cardíacos

Raros: palpitaciones.

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca asociada con el tratamiento con AINEs.

Trastornos vasculares

Poco comunes: aumento de la presión sanguínea, ruborización.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raros: asma en individuos alérgicos a la aspirina u otros AINEs.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea.

Poco comunes: hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, estomatitis, gastritis, eructación.

Raros: colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis.

Muy raros: perforación gastrointestinal.

La hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal en ciertos casos puede ser severa y potencialmente mortal, especialmente en ancianos.

Trastornos hepatobiliares

Poco comunes: trastorno de la función hepática (por ejemplo aumento de transaminasas o bilirrubina).

Muy raros: hepatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco comunes: angioedema, prurito, sarpullido.

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

Muy raros: dermatitis bullosa, eritema multiforme.

Desconocidas: reacción de fotosensibilidad.

Trastorno renal y urinario

Poco comunes: retención de agua y sodio, hipercalemia, prueba de la función renal anormal (aumento de la creatinina sérica y/o urea sérica).

Muy raros: insuficiencia renal aguda en particular en pacientes con factores de riesgo.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

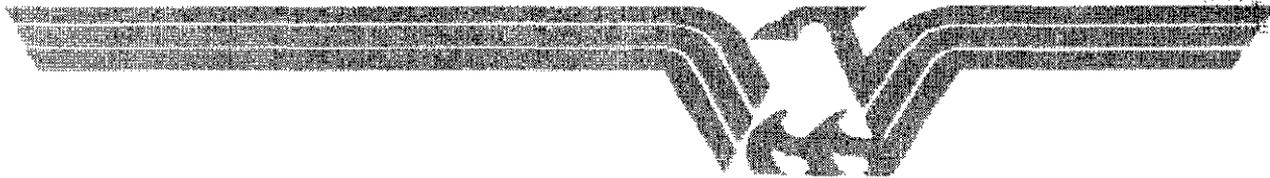
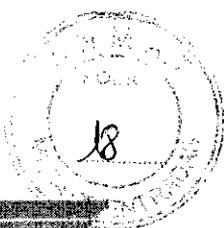
Poco comunes: edema incluyendo edema de los miembros inferiores.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



PHOENIX

Información que caracteriza las reacciones adversas individuales serias y/o que ocurren con frecuencia

Se han informado casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otras drogas potencialmente mielotóxicas.

Reacciones adversas que aún no han sido observadas en relación con este producto pero que están generalmente aceptadas como atribuibles a otros compuestos de esta clase

Lesión renal orgánica que puede producir insuficiencia renal aguda: se han informado casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar.

Sobredosificación

Los síntomas que aparecen después de una sobredosis aguda con AINEs se limitan generalmente a letargia, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales generalmente se revierten con medidas de apoyo. Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. El envenenamiento severo puede producir hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Se han informado casos de reacciones anafilactoides con la ingestión terapéutica de AINEs y pueden ocurrir después de una sobredosis.

Después de una sobredosis de AINEs los pacientes deben ser tratados con medidas sintomáticas y de apoyo. En un estudio clínico se demostró la eliminación acelerada de meloxicam con dosis orales de 4 g de colestiramina administrada 3 veces al día.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, al abrigo de la humedad.

Presentación

Se presenta en envases que contienen 5, 10, 15, 20, 30, 40, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nr°. 52.714.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

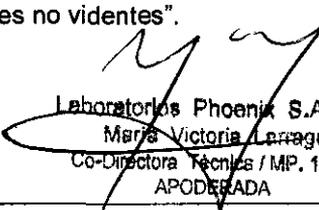
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA