

**Meloxicgran®.** As frequências indicadas abaixo são baseadas nas ocorrências registradas em estudos clínicos, independentemente de uma relação causal, envolvendo um total de 3.750 pacientes tratados com doses diárias orais de 7,5 mg ou 15 mg de **Meloxicgran®**, durante períodos de até 18 meses (em média, 127 dias):

**Trato gastrointestinal:**

- Frequência acima de 1%: dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, constipação, flatulência, diarreia.
- Entre 0,1% e 1%: alterações transitórias dos parâmetros da função hepática (p. ex., transaminases e bilirrubina elevadas), eructação, esofagite, úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal oculta ou macroscópica.

- Frequência abaixo de 0,1%: perfuração gastrointestinal, colite, hepatite, gastrite.

**Sistema hematológico:**

- Frequência acima de 1%: anemia.

- Entre 0,1% e 1%: alterações no hemograma, incluindo contagem diferencial de leucócitos, leucopenia e trombocitopenia. A administração concomitante de fármaco potencialmente mielotóxicos, em particular metotrexato, parece ser um fator predisponente para o aparecimento de citopenia.

**Reações dermatológicas:**

- Frequência acima de 1%: prurido, erupção cutânea.

- Entre 0,1% e 1%: estomatite, urticária.

- Frequência abaixo de 0,1%: fotossensibilidade. Ainda que sejam raros, podem ocorrer reações bolhosas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica.

**Trato respiratório:**

- Frequência abaixo de 0,1%: em determinadas pessoas relatou-se o aparecimento de asma aguda após administração de ácido acetilsalicílico ou de outros anti-inflamatórios não-esteroides, inclusive **Meloxicgran®**.

**Sistema Nervoso Central:**

- Frequência acima de 1%: escotomas, cefaleia.

- Entre 0,1% e 1%: vertigem, zumbido, sonolência.

- Frequência abaixo de 0,1%: confusão e desorientação e alteração do humor.

**Sistema cardiovascular:**

- Frequência acima de 1%: edema.

- Entre 0,1% e 1%: elevação da pressão arterial, palpitações, rubor facial.

**Trato geniturinário:**

- Entre 0,1% e 1%: alterações dos parâmetros da função renal (elevações das taxas sanguíneas de creatinina e/ou de ureia).

- Frequência abaixo de 0,1%: falência renal aguda.

**Distúrbios visuais:**

- Frequência abaixo de 0,1%: conjuntivite e distúrbios visuais, incluindo visão embaçada.

**Reações de hipersensibilidade:**

- Frequência abaixo de 0,1%: angioedema e reações de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafilactóides e anafiláticas.

**POSOLOGIA**

**Artrite reumatoide:** 15 mg, uma vez ao dia. De acordo com a resposta terapêutica, a dose pode ser reduzida para 7,5 mg, uma vez ao dia.

**Osteoartrite:** 7,5 mg, uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser aumentada para 15 mg, uma vez ao dia.

Em pacientes com elevado risco de reações adversas, recomenda-se iniciar o tratamento com 7,5 mg ao dia. Em pacientes com insuficiência renal grave, sob tratamento com hemodiálise, a dose diária não deve exceder 7,5 mg.

No tratamento prolongado da poliartrite reumatoide nos pacientes idosos, a posologia recomendada é de 7,5 mg ao dia.

A dose máxima recomendada para adolescente é de 0,25 mg/kg.

Como a posologia em crianças ainda não foi estabelecida, o uso de **Meloxicgran®** deve ser restrito a adolescentes e adultos.

De um modo geral, a dose diária total não deve exceder 15 mg.

**Meloxicgran®** deve ser administrado juntamente com alimentos. Os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de água ou de outro líquido.

**SUPERDOSAGEM**

Em caso de superdosagem, devem-se tomar as medidas-padrão de esvaziamento gástrico e de suporte geral. Desconhece-se um antídoto específico para meloxicam. Demonstrou-se em estudo clínico que a colestiramina acelera a eliminação de meloxicam.

Lesões digestivas graves podem ser tratadas com antiácidos e agentes anti-H2.

**PACIENTES IDOSOS**

A tolerabilidade ao medicamento é menor em pacientes idosos, debilitados ou desnutridos, que devem ser supervisionados cuidadosamente.

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não-esteroides, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renais, hepáticas e cardíacas estão alteradas mais frequentemente.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Farm., Resp.: Dr. Alexandre Leandro Seixas

CRF-SP nº 41.501

Reg. M.S. nº 1.6773.0200

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13196-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A.**

S. B. do Campo/SP



083004

# Meloxicgran® meloxicam

*Legrand*

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 15 mg. Embalagem com 10 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 15 mg contém:

meloxicam . . . . . 15 mg  
excipiente\*\* q.s.p. . . . . 111,11 mg  
\*\*talco, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio, citrato de sódio di-hidratado, celulose microcristalina, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento**

**Meloxicgran®** (meloxicam) é um medicamento anti-inflamatório, destinado ao tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite.

**Cuidados de armazenamento**

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**Prazo de validade**

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

**Gravidez e lactação**

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. **Meloxicgran®** não deve ser utilizado durante a gravidez e o período de lactação.

**Cuidados de administração**

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento**

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas**

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como dores no estômago, vômito, hemorragias digestivas evidenciadas pela presença de sangue no vômito ou nas fezes, reações cutâneas, como erupção, coceira e vermelhidão da pele ou qualquer outra reações desagradável. A tolerabilidade do medicamento é menor em pacientes idosos.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Contraindicações e Precauções**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

**Meloxicgran®** não deve ser usado por crianças menores de 12 anos, pacientes que tenham apresentado alergia ao fármaco, pacientes com úlcera gástrica e/ou duodenal, pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico e a outros anti-inflamatórios, pacientes com doenças graves do coração, do fígado ou dos rins e mulheres que usam DIU (Dispositivo Intrauterino).

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**CARACTERÍSTICAS**

O meloxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide, da classe do ácido enólico, um dos derivados de oxicans, que nos estudos farmacológicos em animais apresentou propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. **Meloxicgran®** demonstrou potente atividade anti-inflamatória em todos os modelos clássicos de inflamação. Um mecanismo de ação comum para os efeitos acima pode consistir na capacidade do meloxicam inibir a biossíntese de prostaglandinas, conhecidos mediadores da inflamação. Em estudos em animais, a comparação entre a dose ulcero gênica e a dose anti-inflamatória eficaz realizada em modelos de artrite adjuvante em ratos confirmou uma margem terapêutica superior em animais a dos anti-inflamatórios não-esteroides de referência. *In vivo*, **Meloxicgran®** inibiu a biossíntese de prostaglandinas mais intensamente no local da inflamação que na mucosa gástrica ou nos rins.

Supõe-se que essas diferencia estejam relacionados a uma inibição seletiva à COX-2 em relação a COX-1 e acredita-se que a inibição da COX-2 promova os efeitos terapêuticos dos anti-inflamatórios não-esteroides, enquanto que a inibição da COX-1 constitucional possa ser responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais. A seletividade da COX-2 por **Meloxicgran®** foi demonstrada *in vitro* e *ex vivo*, em vários testes. No estudo com sangue humano, **Meloxicgran®** demonstrou inibir seletivamente a COX-2 *in vitro*. **Meloxicgran®** demonstrou uma inibição maior da COX-2 *ex vivo*, como demonstrou por uma inibição maior da produção PGE2 estimulada por lipopolissacarídeo (COX-2) em relação à produção de tromboxano no

BU-289/LAETUS 103

sangue coagulado (COX-1). Esses efeitos foram dependentes da dose. As doses recomendadas de **Meloxicam** não mostraram ter efeito na agregação plaquetária nem no tempo de sangramento *ex vivo*, enquanto a indometacina, o diclofenaco, o ibuprofeno e o naproxeno inibiram significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o sangramento.

Estudos clínicos demonstraram uma incidência menor de eventos adversos gastrointestinais, por exemplo, dispesia, vômito, náusea e dor abdominal, com **Meloxicam** em relação a outros anti-inflamatórios não-esteroides. A incidência de relatos de perfuração do trato gastrointestinal superior, úlceras e sangramentos associados ao meloxicam é baixa e depende da dose. Não há nenhum estudo capacitado adequadamente para detectar as diferenças estatísticas nas incidências de eventos adversos clinicamente significativos tais como perfuração gastrointestinal superior, obstrução ou sangramento, entre o meloxicam e outros anti-inflamatórios não-esteroides. Realizou-se uma análise geral de 35 estudos clínicos envolvendo pacientes tratados diariamente com meloxicam com indicação para osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. O tempo de exposição ao meloxicam nesses estudos variou de 3 semanas a um ano (a maioria dos pacientes foi admitida nos estudos de um mês). A maioria dos estudos permitiram a participação de pacientes com história anterior de perfuração gastrointestinal, úlcera ou sangramento. A incidência de perfuração do trato gastrointestinal superior, obstrução ou sangramento (POS) clinicamente significativos foi avaliada retrospectivamente. OS resultados estão na tabela seguir.

**Risco cumulativo de perfuração, obstrução e sangramento (POS) para meloxicam a partir de estudos clínicos realizados, em comparação ao diclofenaco e ao piroxicam.**

Tratamento Dose Diária	Dias	Pacientes	POS	RISCO (%)	Intervalo de confiança de 95%
meloxicam 7,5 mg	1 a 29	9636	2	0,02	0,00 – 0,05
	30 a 90	551	1	0,05	0,00 – 0,13
	1 a 29	2785	3	0,12	0,00 – 0,25
	30 a 90	1683	5	0,40	0,12 – 0,69
	91 a 181	1090	1	0,50	0,16 – 0,83
182 a 364	642	0	0,50	-	
diclofenaco 100 mg	1 a 29	5110	7	0,14	0,04 – 0,24
	30 a 90	493	2	0,55	0,00 – 1,13
piroxicam 20 mg	1 a 29	5071	10	0,20	0,07 – 0,32
	30 a 90	532	6	1,11	0,35 – 1,96

**Meloxicam** é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, o que é refletido por alta biodisponibilidade absoluta de 89% após administração oral. A absorção não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses orais administradas, de 7,5 mg e 15 mg, respectivamente. O estado de equilíbrio é obtido dentro de 3 a 5 dias. A continuação do tratamento por períodos superiores a 1 ano proporciona concentrações plasmáticas semelhantes às obtidas no início do tratamento. A taxa de ligação do meloxicam às proteínas plasmáticas é superior a 99%. A administração única diária proporciona concentrações plasmáticas variando de 0,4-1,0 mcg/ml para doses de 7,5 mg e de 0,8-2,0 mcg/mL para doses de 15 mg, embora valores fora desta faixa também tenham sido encontrados ( $C_{min}$  e  $C_{max}$  no estado de equilíbrio, respectivamente). A passagem de meloxicam para o líquido sinovial é boa, atingindo cerca de 50% das concentrações plasmáticas. Meloxicam é metabolizado quase totalmente em 4 metabólitos farmacologicamente inativos. O metabólito em maior quantidade, 5'-carboximeloxicam (60% da dose), é formado pela oxidação de um metabólito intermediário, 5'-hidroximetilmeloxicam, que também é excretado numa menor quantidade (9% da dose). Estudos *in vitro* sugerem que CYP 2C9 exerce papel importante nesta via metabólica, com uma contribuição menor da isoenzima CYP 3A4. Provavelmente, a atividade da peroxidase do paciente é responsável pela formação dos outros dois metabólitos, os quais são estimados em 16% e 4% da dose administrada respectivamente.

O meloxicam é excretado predominantemente na forma metabolizada, e ocorre em igual extensão na urina e fezes. Menos de 5% da dose diária é excretada pelas fezes sob forma inalterada, enquanto que na urina são encontrados apenas traços de substância inalterada.

A meia-vida de eliminação do meloxicam é de 20 horas. Os parâmetros farmacocinéticos do meloxicam não são alterados substancialmente por insuficiência hepática ou renal de grau leve a moderado. A depuração plasmática é em média de 8 mL/min, mas é menor em pacientes idosos. O volume de distribuição é baixo; em média 11Litros. Há uma variação individual da ordem de 30-40%.

Em um estudo envolvendo 36 crianças, realizara avaliações clínicas em 18 crianças que receberam doses de 0,25 mg/kg de peso corpóreo. A concentração plasmática máxima  $C_{max}$  (-34%), Assim como AUC<sub>0-∞</sub> (-28%) foram menores no grupo de crianças mais jovens (2 a 6 anos de idade, n=7) quando comparado ao grupo de crianças mais velhas (7 a 14 anos, n=11), embora a depuração normalizada pelo peso demonstrou ser maior no grupo de crianças mais jovens. A comparação histórica com adultos revelou que as concentrações plasmáticas foram no mínimo parecidas no grupo de crianças mais velhas e adultos. A meia-vida de eliminação plasmática (13 h) foi similar nos dois grupos e tendeu a ser menor em relação aos adultos (15-20 h).

#### INDICAÇÕES

Tratamento sintomático da artrite reumatoide.

Tratamento sintomático de osteoartrites dolorosas (artroses, doenças degenerativas das articulações).

#### CONTRAINDICAÇÕES

**Meloxicam** não deve ser utilizado em pacientes que tenham apresentado hipersensibilidade ao meloxicam ou aos excipientes da sua fórmula. Existe a possibilidade de sensibilidade cruzada com o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não-esteroides.

Não administrar **Meloxicam** a pacientes que tenham apresentado distúrbios como asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não-esteroides.

**Meloxicam** não deve ser administrado em casos de úlcera péptica ativa, insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave não-dialisada ou hemorragias digestiva, cerebrais de qualquer tipo. Não usar o

produto em crianças menores de 12 anos de idade. Não administrar durante a gravidez ou a lactação.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não-esteroides, deve-se ter cautela ao administrar o medicamento a pacientes com antecedentes de afecções do trato gastrointestinal ou sob tratamento com anticoagulantes. Pacientes com sintomas gastrointestinais devem ser monitorados. O tratamento com **Meloxicam** deve ser interrompido se ocorrer úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal. O mesmo procedimento deve ser seguido em pacientes que apresentarem sinais de reações cutâneo-mucosas adversas. Sangramento, ulceração ou perfuração gastrointestinais podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento em pacientes com ou sem sintomatologia ou com prévia história de distúrbios gastrointestinais graves. Tais consequências normalmente são mais graves em pacientes idosos. Deve-se ter cautela em pacientes com antecedentes de eventos adversos mucocutâneos e deve-se considerar a descontinuação do tratamento com **Meloxicam**.

Os anti-inflamatórios não-esteroides inibem a síntese das prostaglandinas renais envolvidas na manutenção da perfusão renal. Nos pacientes que apresentam diminuição do fluxo sanguíneo e do volume sanguíneo renal, a administração de um anti-inflamatório não-esteróide pode precipitar uma descompensação renal que, no entanto, via de regra, retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção da terapia anti-inflamatória não-esteróide. Os pacientes sob maior risco de tal reação são os desidratados, os idosos, os portadores de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou insuficiência renal ativa e os pacientes sob tratamento com diuréticos ou que sofreram uma intervenção cirúrgica de grande porte, responsável por um estado de hipovolemia. Nesses pacientes é necessário monitorar cuidadosamente o volume urinário e a função renal, ao se iniciar o tratamento.

Em casos raros, o meloxicam pode provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Nos pacientes com insuficiência renal grave sob tratamento com hemodiálise, a dose de **Meloxicam** não deve exceder 7,5 mg ao dia. Nos pacientes com disfunção renal leve ou moderada (depuração de creatinina > 25 mL/min), não há necessidade de redução da dose.

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não-esteroides, observaram-se elevações ocasionais dos níveis de transaminases séricas ou de outros indicadores da função hepática. Na maioria dos casos, o aumento acima dos níveis normais foi transitório e pequeno. Se as alterações forem significativas ou persistentes, faz-se necessário interromper a administração de **Meloxicam** e solicitar os exames apropriados. Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de **Meloxicam**.

A tolerabilidade ao produto é menor em pacientes idosos, debilitados ou desnutridos, que devem ser supervisionados cuidadosamente. Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não-esteroides, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renais, hepáticas e cardíacas estão alteradas mais frequentemente.

Com o uso de anti-inflamatório não-esteróide pode ocorrer indução da retenção de sódio, potássio e água, além de interferência nos efeitos natriuréticos de diuréticos. Como resultado, pode haver aceleração ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis.

Deve-se avaliar o prosseguimento do tratamento com **Meloxicam** na ocorrência de eventos cutâneo-mucosos indesejáveis. Todos os anti-inflamatórios não-esteroides, inclusive família dos oxicams, podem provocar reações cutâneas graves e alérgicas. Não existem estudos específicos relativos a efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Pacientes com distúrbios visuais, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central devem suspender tais atividades.

#### Gravidez e lactação

Embora não se tenham observado efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos, **Meloxicam** não deve ser utilizado durante a gravidez e o período de lactação.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Outros anti-inflamatórios não-esteroides, incluindo salicilatos:** A administração concomitante de mais de um anti-inflamatório não-esteróide pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrointestinais, devido ao seu sinergismo de ação.

**Anticoagulantes orais, ticlopidina, heparina parenteral, trombolíticos:** Risco aumentado de hemorragia. Caso seja imprescindível a utilização destes medicamentos, deve-se realizar um rigoroso acompanhamento médico.

**Lítio:** Há relatos de que os anti-inflamatórios não-esteroides aumentam a concentração de lítio no sangue. Recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de lítio ao se iniciar, ajustar ou descontinuar um tratamento com **Meloxicam**.

**Metotrexato:** Como ocorre com outros anti-inflamatórios não-esteroides, **Meloxicam** pode aumentar a toxicidade hematológica do metotrexato. Nesta situação, recomenda-se monitorar cuidadosamente a contagem das células sanguíneas.

**Contraceção:** Há relatos de que os anti-inflamatórios não-esteroides diminuem a eficácia do DIU (Dispositivo Intrauterino).

**Diuréticos:** O tratamento com anti-inflamatórios não-esteroides está associado a um risco de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados. Em caso de prescrição concomitante de **Meloxicam** e diuréticos, deve-se assegurar a hidratação correta do paciente e controlar a função renal antes de iniciar o tratamento. **Anti-hipertensivos (betabloqueadores, inibidores da ECA, vasodilatadores, diuréticos):** Há relatos de diminuição do efeito hipotensor de certos anti-hipertensivos no tratamento com anti-inflamatórios não-esteroides, devido a inibição das prostaglandinas vasodilatadoras.

A colestiramina liga-se ao meloxicam no trato gastrointestinal, levando a uma eliminação mais rápida de meloxicam. Os anti-inflamatórios não-esteroides podem aumentar a nefrotoxicidade de ciclosporina, por meio de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais. Durante tratamentos combinados, deve-se monitorizar a função renal.

O meloxicam é eliminado quase totalmente pelo metabolismo hepático, do qual aproximadamente dois terços são mediados pelas enzimas CYP do citocromo P450 (CYP 2C9 é responsável pela maior parte da metabolização e CYP 3'4 é responsável pela menor parte) e um terço é metabolizado por outras vias, tais como oxidação pelas peroxidases.

Deve-se considerar interação farmacocinética potencial quando se administram concomitantemente meloxicam e outros fármacos que inibam ou que sejam metabolizadas por CYP 2C9 e/ou CYP 3'4.

A administração concomitante de antiácidos, cimetidina, digoxina ou furosemida não revelou interações farmacocinéticas significativas.

Não se podem excluir interações com hipoglicemiantes orais.

#### REAÇÕES ADVERSAS/ COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Relataram-se as seguintes reações adversas que podem estar relacionadas com a administração de