

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Mobicox® 7,5 mg</b> (Meloxicam)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	7,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 2 blísteres de PVDC/AL con 7 tabletas cada uno. Estuche por un blíster de PVDC/AL con 10 tabletas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V., México.
<b>Fabricante, país:</b>	Boehringer Ingelheim Promeco S. A. de C. V., México.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-07-159-M01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de septiembre de 2007.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Meloxicam	7,5 mg
Lactosa monohidratada	23,50 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Mobicox® es un antiinflamatorio no esteroideo, indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, osteoartritis dolorosa, (artrosis, enfermedad articular degenerativa) y la espondilitis anquilosante.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a los componentes de la fórmula.  
Uso en pacientes que hayan presentado signos de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria seguida de la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides (AINE's), dado el potencial de sensibilidad cruzada.  
Dolor perioperatorio secundario a la colocación de injerto arterial para bypass coronario.  
Ulceración / perforación activa o reciente de origen gastrointestinal  
Enfermedad Intestinal Inflamatoria Activa (Enf. De Crohn ó Colitis Ulcerativa)  
Insuficiencia Hepática Severa  
Insuficiencia Renal Severa no dializada  
Sangrado gastrointestinal patente, sangrado cerebrovascular reciente o trastornos hemorrágicos sistémicos ya establecidos.  
Falla cardíaca no controlada o severa  
Embarazo o lactancia.  
Tampoco deberá emplearse en los siguientes casos:  
Condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con el excipiente del producto (Ver Precauciones Generales).  
Uso en niños menores de 12 años.

### Precauciones:

Al igual que con otros AINEs, pueden producirse hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, potencialmente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales serios o sin ellos. Las consecuencias de tales eventos generalmente son más serias en las personas de edad avanzada.

Se debe tener precaución especial al tratar a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Los pacientes con presencia de síntomas gastrointestinales deben ser vigilados. Si llegara a presentarse ulceración gastrointestinal o sangrado, el medicamento deberá suspenderse.

Al igual que con otros AINEs se deberá tener precaución con los pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

Pueden presentarse reacciones en la piel severas, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Tóxica Epidérmica, las cuales han sido reportadas muy raramente en asociación con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En los pacientes con alto riesgo de presentar este tipo de reacciones en la mayoría de los casos aparecen en el primer mes de tratamiento. Mobicox® deberá suspenderse si aparece rash, lesiones en mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Los AINES pueden incrementar el riesgo de aparición de eventos tromبóticos cardiovasculares serios, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares agudos, los cuales pueden ser fatales. El riesgo aumenta cuando el tiempo de administración es prolongado. El riesgo aumenta en pacientes con enfermedad cerebrovascular o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas renales, las cuales juegan un rol de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal. En los pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen sanguíneo se encuentre disminuido, la administración de un AINE puede precipitar una evidente descompensación renal, la cual es típicamente seguida del retorno al estado anterior al tratamiento tras la suspensión de la terapia antiinflamatoria no esteroidea.

Los pacientes que presentan un mayor riesgo de tales reacciones son los pacientes ancianos, deshidratados, con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y una evidente enfermedad renal, aquellos que hayan recibido un diurético, inhibidores IECA o antagonistas del receptor de angiotensina II o aquellos que se les haya practicado una intervención quirúrgica mayor y que hayan presentado hipovolemia. En estos pacientes el volumen de diuresis y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizados desde el inicio del tratamiento.

En raras ocasiones los AINES pueden generar nefritis intersticial, glomérulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosificación de Mobicox® en pacientes con insuficiencia renal terminal con hemodiálisis, no debe exceder de 7.5 mg. No es necesario disminuir la dosificación en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (p.ej. en pacientes con una depuración de creatinina mayor de 25 ml/min).

Tal como sucede con la mayoría de los AINEs, se han reportado elevaciones ocasionales de las transaminasas séricas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos éstas han sido pequeñas, pasajeras, superiores y cercanas a los límites normales superiores. Si tales alteraciones fueran significativas o persistieran, Mobicox® debe ser discontinuado y deberán realizarse los exámenes correspondientes.

No son necesarias las reducciones de la dosificación en pacientes con cirrosis hepática clínicamente estable.

Los pacientes debilitados o frágiles generalmente toleran los eventos adversos en menor medida, por lo que deben ser vigilados cuidadosamente. Como sucede con otros AINEs deben tomarse precauciones especiales en pacientes de edad avanzada que son más propensos de presentar insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

La inducción de la retención de sodio, potasio y de líquidos, así como la interferencia con los efectos natriuréticos de los diuréticos pueden ser exacerbadas tras la administración de AINEs. Como resultado pueden precipitarse o exacerbarse tanto la insuficiencia cardíaca

como la hipertensión arterial en pacientes susceptibles, por lo que en pacientes con éste riesgo se recomienda su vigilancia continua.

Como cualquier otro AINE's Mobicox® puede enmascarar síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso del Meloxicam, al igual que con cualquier fármaco que inhiba la síntesis de ciclooxigenasas / prostaglandinas, puede interferir con la fertilidad por lo que no se recomienda en mujeres que pretendan concebir. Por lo tanto, se debe considerar la interrupción del Meloxicam en mujeres con dificultad para concebir, o en aquellas que se encuentran bajo investigación de infertilidad.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Mobicox® tabletas de 7,5 mg contiene 47 mg de lactosa por dosis máxima diaria recomendada. Pacientes con condiciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, p. ej galactosemia, no deberán tomar meloxicam.

No existen estudios específicos acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o el uso de maquinaria. Sin embargo, los pacientes deberán ser advertidos que pueden experimentar efectos indeseables como alteraciones visuales incluyendo, visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo y otras alteraciones del sistema nervioso central.

Por lo cual, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinaria.

Los pacientes que experimenten cualquiera de estos eventos, deberán sustraerse de tales actividades.

#### **Efectos indeseables:**

Los siguientes eventos adversos que pueden tener causa relacionada con la administración de Mobicox han sido reportados.

Los eventos adversos que pueden estar causalmente relacionados a la administración de Meloxicam han resultado de los reportes relacionados con la administración del medicamento comercializado rastreado por su número de referencia:

Alteraciones de los sistemas linfático y sanguíneo:

Conteo de células sanguínea anormal (incluido el conteo diferencial de células blancas), leucopenia, trombocitopenia, anemia.

El uso concomitante con fármacos especialmente mielotóxicos, en particular con metotrexate, aparentemente es un factor predisponente para el desarrollo de una citopenia.

Alteraciones del sistema inmune

Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y otras reacciones de hipersensibilidad.

Alteraciones psiquiátricas

Estado confusional, desorientación y alteraciones del estado de ánimo.

Alteraciones del Sistema Nervioso

Mareo, somnolencia y dolor de cabeza.

Alteraciones visuales:

Conjuntivitis, alteraciones visuales incluyendo visión borrosa.

Alteraciones de oído y del sistema coclear

Vértigo, tinnitus.

Alteraciones cardíacas

Palpitaciones.

Alteraciones vasculares

Incremento de la presión sanguínea, ruborización.

Alteraciones del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

Asma en individuos alérgicos al ácido acetilsalicílico u otro AINE.

Alteraciones gastrointestinales

Perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, úlcera gastroduodenal, colitis, gastritis, esofagitis, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náusea, vómito, constipación, flatulencia, eructos.

Hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación pueden ser potencialmente fatales.

Alteraciones hepato biliares

Hepatitis, alteración en las pruebas de función hepática (por ejemplo: aumento de transaminasas o bilirrubina).

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, dermatitis bulosa, eritema multiforme, salpullido, urticaria, reacción de fotosensibilidad y prurito.

Alteraciones renales y urinarias

Insuficiencia renal aguda, pruebas de función renal anormales (incremento de creatinina sérica y/o urea sérica)

El uso de AINE's puede estar relacionado con desórdenes de micción, incluyendo retención urinaria aguda.

Alteraciones del aparato reproductor y de la mama

Esterilidad femenina, ovulación retrasada.

Alteraciones generales

Edema.

### **Posología y método de administración:**

Vía de administración: Oral

La presencia de eventos adversos se potencia con el incremento en la dosis y con la duración de la exposición, debe usarse el menor tiempo de exposición y la menor dosis diaria efectiva.

La dosis diaria total de Mobicox debe ser administrada como dosis única. Independientemente de la formulación la dosis diaria máxima recomendada es de 15 mg.

A continuación se indican los esquemas de dosificación para cada uno de los siguientes padecimientos:

Osteoartritis Dolorosa: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 7.5 mg/día, y si es necesario se puede incrementar a 15 mg/día.

Artritis reumatoide: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 15 mg/día y de acuerdo a la respuesta terapéutica, la dosis se puede reducir a 7.5 mg/día.

Espondilitis anquilosante: Se recomienda una dosis de 15 mg/día y de acuerdo a la respuesta terapéutica la dosis puede ser reducida a 7.5mg/día

Poblaciones especiales:

En pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas, por ejemplo, antecedentes de enfermedad gastrointestinal o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, el tratamiento deberá iniciarse con la una dosis de 7.5mg al día (Véase Precauciones Generales).

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, en pacientes con depuración de la creatinina >25 ml/min). MOBICOX® está contraindicado en pacientes no dializados con insuficiencia renal grave (véase Contraindicaciones). En pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis la dosis diaria máxima no deberá exceder de 7.5 mg al día.

Poblaciones pediátricas:

La dosis diaria máxima recomendada para adolescentes de 12 a 18 años es de 0,25 mg/kg y no debe superar los 15 mg.

Los comprimidos de MOBICOX® están contraindicados en niños de menos de 12 años dado que las concentraciones de estas formas farmacéuticas no permiten la dosificación adecuada en este grupo etario (Ver sección de Contraindicaciones).

Método de administración

MOBICOX® se debe tragar con agua u otro líquido junto con los alimentos.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas incluyendo glucocorticoides y salicilatos (ácido acetil salicílico) en coadministración con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal por efecto sinérgico por lo que no se recomienda su combinación.

La administración concomitante de aspirina (1000 mg tres veces al día) a voluntarios sanos tendió a aumentar el área bajo la curva (10%) y la concentración máxima en plasma (24%) de Meloxicam. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

Anticoagulantes orales; heparina administrada por vía sistémica, trombolíticos: los cuales aumentan el riesgo de sangrado. Si tales prescripciones no pueden ser evitadas, se deben vigilar estrechamente los efectos sobre la coagulación. (Véase la sección de Contraindicaciones).

Litio: La administración de AINEs se ha asociado al incremento de los niveles séricos de litio. ( por medio de una disminución de la excreción renal de litio), lo cual puede originar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Si esta combinación es necesaria, se deben monitorear cuidadosamente las concentraciones de litio en plasma durante el inicio, ajuste e interrupción del tratamiento con Meloxicam.

Metotrexato: Los AINEs pueden reducir la secreción tubular del metotrexato aumentando así la concentración de éste en plasma. Por esta razón, no se recomienda el uso concomitante de AINEs en pacientes con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana). El riesgo de interacción entre AINEs y el metotrexato se debe considerar también en pacientes con dosis baja de metotrexato, especialmente en pacientes con función renal alterada. En caso de ser necesaria la terapia concomitante, se debe monitorizar el conteo de glóbulos rojos en sangre y la función renal. Se debe tener cuidado en caso de que se administren concomitantemente el AINE y el metotrexato durante 3 días, en cuyo caso el nivel en plasma del metotrexato se puede incrementar y provocar con ello un aumento de la toxicidad. Aunque la farmacocinética del metotrexato (15 mg/semana) no se afectó en forma relevante por el tratamiento concomitante con el Meloxicam, se debe considerar que la toxicidad hematológica del metotrexato se puede incrementar al administrarse de forma concomitante con AINEs.

Anticonceptivos: Con el uso de AINEs se ha reportado un descenso de la eficacia de dispositivos intrauterinos, pero se requiere de mayor información.

Diuréticos: En pacientes deshidratados, el tratamiento con AINEs se ha asociado con un riesgo potencial de insuficiencia renal aguda. Los pacientes a los cuales se les administre Mobicox® conjuntamente con un diurético deben ser adecuadamente hidratados y vigilados acerca de su función renal antes de iniciar el tratamiento.

Antihipertensivos (Ej. Beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, vasodilatadores y diuréticos): Se ha reportado una disminución en el efecto de los antihipertensivos debido a la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento con AINEs.

Los AINE's y los antagonistas de los receptores de angiotensina II así como los inhibidores ECA ejercen un efecto sinérgico en la disminución de la filtración glomerular. En pacientes con falla renal preexistente esto puede conducir a insuficiencia renal aguda.

La colestiramina unida al Meloxicam en el tracto gastrointestinal favorece su eliminación.

La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede intensificarse por el uso de AINEs debido a los efectos sobre las prostaglandinas en la vía renal. Durante el tratamiento combinado, se debe de vigilar la función renal.

Pemetrexed: Para el uso concomitante de meloxicam y pemetrexed en pacientes con una depuración de la creatinina de 45 a 79 ml/min, la administración de meloxicam deberá suspenderse 5 días antes, el día de la administración y 2 días después de la administración de pemetrexed. En caso de que la combinación de meloxicam y pemetrexed fuera necesaria, se deberá monitorear con atención a los pacientes, especialmente por mielosupresión y reacciones adversas gastrointestinales. No se recomienda la administración conjunta de meloxicam y pemetrexed en pacientes con una depuración de la creatinina de menos de 45 ml/min.

El Meloxicam, es eliminado casi totalmente por el metabolismo hepático del cual aproximadamente dos terceras partes se encuentran mediadas por las enzimas del citocromo (CYP) P450 (vía primaria CYP 2C9 y vía secundaria CYP 3A4) y una tercera parte por otras vías tales como la oxidación por la peroxidasa. El potencial de una interacción farmacocinética debe de tomarse en cuenta cuando el Meloxicam y fármacos conocidos que pudieran inhibir o sean metabolizados por el CYP 2C9 y/o CYP 3A4 sean administrados

concomitantemente. Pueden esperarse interacciones a través de CYP 2C9 en combinación con antidiabéticos orales (sulfonilureas, nateglinida), que pueden llevar a un incremento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos y del meloxicam. Los pacientes que reciban en forma conjunta meloxicam y sulfonilureas o nateglinida deben ser monitoreados con atención por hipoglucemia.

No se han detectado interacciones farmacocinéticas relevantes fármaco-fármaco con respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina, digoxina y furosemida.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

Al igual que con otros AINE's, ocasionalmente pueden presentarse elevaciones de las transaminasas séricas o de otros indicadores de la función hepática. En la mayoría de los casos, estas elevaciones han sido discretas y transitorias y han remitido sin necesidad de interrumpir la medicación. Si esta anomalía llegara a ser significativa o persistente, deberá suspenderse la administración del medicamento y deberán practicarse los estudios indicados para el caso.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mobicox® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el curso del embarazo y/o el desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo aumentado de aborto, de malformaciones cardíacas y gastrosquis posterior al uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto para malformación cardiovascular se aumentó de menos de 1% hasta aproximadamente 1.5%. Por lo que el riesgo aumenta en relación con la dosis y el tiempo de duración de la terapia.

En estudios preclínicos, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha dado como resultado un incremento en la mortalidad fetal. Agregado a esto, existe un incremento en la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, las cuales han sido reportadas en estudios preclínicos a los cuales se les administró inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

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

Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).

Disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

La madre y el neonato, en el final del embarazo:

Posibilidad de prolongación del tiempo de sangrado, los efectos antiagregantes pueden ocurrir inclusive con dosis bajas.

Alargamiento del tiempo de labor, secundario a inhibición de las contracciones uterinas

No existe ninguna experiencia específica con Mobicox® en humanos, pero se sabe que los AINE's son fármacos que son excretados por leche materna, por lo que su administración está contraindicada en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia.

El uso de meloxicam así como cualquier medicamento que inhibe la síntesis de ciclooxigenasa y/o prostaglandinas, puede afectar la fertilidad, por lo cual no se recomienda en mujeres intentando concebir. Meloxicam puede retrasar la ovulación. Por lo cual, mujeres que tienen dificultades para concebir o que se encuentran en estudios de infertilidad deben considerar la suspensión de meloxicam.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No existen estudios específicos acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o el uso de maquinaria. Sin embargo, los pacientes deberán ser advertidos que pueden experimentar efectos indeseables como alteraciones visuales incluyendo, visión borrosa, mareo, somnolencia, vértigo y otras alteraciones del sistema nervioso central.

Por lo cual, se debe recomendar precaución al conducir vehículos u operar maquinaria.

Los pacientes que experimenten cualquiera de estos eventos, deberán sustraerse de tales actividades.

**Sobredosis:**

En caso de sobredosificación o de ingesta accidental se recomienda vaciamiento gástrico y medidas generales de soporte. No se conoce ningún antídoto específico. En un estudio clínico se observó que la colestiramina acelera la eliminación del Meloxicam

**Propiedades farmacodinámicas:**

El Meloxicam, principio activo de Mobicox® es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo del ácido enólico, el cual ha mostrado poseer propiedades antiinflamatoria, analgésica y antipirética en animales. El Meloxicam ha mostrado una potente actividad antiinflamatoria en todos los modelos estándar de inflamación. Un mecanismo común para los efectos anteriores se deriva de la capacidad del Meloxicam de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas, conocidas como sustancias mediadoras de la inflamación.

La comparación de la dosis ulcerogénica y la dosis antiinflamatoria efectiva en un modelo de artritis en ratas confirmó un margen terapéutico superior sobre otros AINE's. In vivo, Meloxicam inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, mediadores químicos de la inflamación, en forma más potente en el sitio de la inflamación que en la mucosa gástrica o en el riñón.

Se considera que estas diferencias se relacionan a la inhibición selectiva de la COX-2 en relación a la COX-1 y se considera que la inhibición de la COX-2 genera el efecto terapéutico de los AINE's en tanto que la inhibición de la COX-1 puede ser responsable de las reacciones adversas a nivel gástrico y renal.

La selectividad de COX-2 de Meloxicam se ha confirmado tanto *in vitro* así como *ex vivo* en un número de sistemas de análisis. En el ensayo en sangre pura humana, el Meloxicam ha mostrado, *in vitro*, inhibir selectivamente a la COX-2. El Meloxicam demostró (7.5 mg y 15 mg) una mayor inhibición de COX-2 *ex vivo*, como se demostró por una mayor inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> estimulada por el lipopolisacáridos (COX-2) cuando se comparó con la producción de tromboxano en la coagulación de la sangre (COX-1). Estos efectos fueron dependientes de la dosis. El Meloxicam demostró no tener efecto en la agregación plaquetaria o en el tiempo de sangrado en dosis recomendadas *ex vivo*, mientras que la indometacina, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno inhiben significativamente la agregación plaquetaria y prolongan el sangrado.

En los estudios clínicos, los eventos adversos gastrointestinales fueron reportados menos frecuentemente con Meloxicam 7.5 mg y 15 mg que con otros AINEs con los cuales fue comparado, debido principalmente a la baja incidencia de eventos tales como la dispepsia, vómito, náusea y dolor abdominal. La incidencia de perforación gastrointestinal superior, úlceras y sangrado reportada y atribuida a Meloxicam es baja y dependiente de la dosis.

No existe un estudio conducido adecuadamente para detectar diferencias estadísticas en la incidencia de perforación del tracto gastrointestinal superior, obstrucción o sangrado entre meloxicam y otro AINE's. Se hizo un análisis involucrando a pacientes tratados con meloxicam en 35 estudios clínicos con diagnóstico de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. La exposición al meloxicam en estos estudios abarcó periodos de tres semanas hasta un año (la mayoría fueron enrolados en los estudios a un mes). Casi todos los pacientes que participaron en estos estudios tenían antecedentes de perforaciones gastrointestinales, úlceras y sangrado.

La incidencia de perforación gastrointestinal superior, obstrucción o sangrado con significancia clínica fue analizada retrospectivamente siguiendo de forma ciega e independiente en cada caso. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Resultados de un estudio comparativo de Meloxicam 7.5 mg y 15 mg contra diclofenaco y piroxicam sobre el riesgo de sangrado, obstrucción y perforación gastrointestinal (Estimados de Kaplan-Meier)

Tratamiento	Intervalo	Pacientes en	Sangrado,	Riesg	Intervalo de
Dosis diaria	(Días)	el punto medio del	obstrucción y perforación	o	confianza al

		intervalo	gastrointestinal (SOP) dentro del intervalo	(%)	95%
<b>Meloxicam</b>					
7.5 mg	1 - < 30	9636	2	0.02	0.00 - 0.05
	30 - < 91	551	1	0.05	0.00 - 0.13
15 mg	1 - < 30	2785	3	0.12	0.00 – 0.25
	30 - < 91	1683	5	0.40	0.12 – 0.69
	91 - < 182	1090	1	0.50	0.16 – 0.83
	182 - < 365	642	0	0.50	
<hr/>					
Diclofenaco	1 - < 30	5110	7	0.14	0.04 - 0.24
100 mg	30 - < 91	493	2	0.55	0.0 - 1.13
<hr/>					
Piroxicam	1- < 30	5071	10	0.20	0.07 - 0.32
20 mg	30 - < 91	532	6	1.11	0.35 - 1.86

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción: Administración oral:

Meloxicam, principio activo de Mobicox® es bien absorbido en el tracto gastrointestinal, lo cual se refleja en la alta biodisponibilidad absoluta cercana al 90% después de su administración oral. Se ha demostrado su bioequivalencia para todas las formas farmacéuticas en las que el medicamento está disponible. Después de la administración de Meloxicam, las concentraciones máximas medianas son alcanzadas entre las 5 – 6 horas de una administración única de formas farmacéuticas orales sólidas.

El grado de absorción de meloxicam posterior a la administración oral, no se ve alterado por la ingesta concomitante de alimentos o administración concomitante de antiácidos inorgánicos. Se demostró la linealidad de la dosis tras la administración oral en el intervalo de dosis terapéuticas de 7.5 mg a 15 mg.

El estado estable es alcanzado entre los 3 y 5 días con un régimen de dosificación múltiple. Con la dosificación de una vez al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas pico con pequeñas fluctuaciones que van del rango de 0.4-1.0 mcg/ml para la dosis de 7.5 mg y de 0.8-2.0 mcg/ml para la dosificación de 15 mg, respectivamente (C<sub>min</sub> y C<sub>max</sub> en estado estable, correspondientemente).

La concentración plasmática máxima promedio de Meloxicam en estado estable fue obtenida entre cinco y seis horas posteriores a la administración de la tableta.

#### Distribución:

El Meloxicam se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, esencialmente a la albúmina (99%).

Meloxicam penetra en el líquido sinovial alcanzando concentraciones aproximadamente de la mitad de las encontradas en el plasma.

El volumen de distribución es bajo, aproximadamente 11 L después de la administración IM o IV y muestra una variación interindividual en el orden de 7-20%. El volumen de distribución posterior a la administración de dosis orales múltiples de meloxicam (7.5 a 15mg) es alrededor de 16 L con coeficientes de variación que oscilan entre 11 y 32%.

#### Biotransformación:

El Meloxicam sufre una extensa biotransformación hepática.

Cuatro diferentes metabolitos de meloxicam fueron identificados en orina, de los cuales todos son farmacológicamente inactivos.

El principal es el 5'-carboximeloxicam (60% de la dosis), mismo que se forma de la oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, que es excretado en forma menos extensa (9% de la dosis). Los estudios *in vitro* sugieren que el CYP 2C9 juega un papel importante dentro de esta ruta metabólica, con una contribución menor de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es probablemente responsable de la formación de los otros dos metabolitos, los cuales corresponden al 16 y al 4% de la dosis administrada, respectivamente.

#### Eliminación:

La excreción del meloxicam se realiza predominantemente en forma de metabolitos y ocurre en cantidades iguales tanto en las heces como en la orina. Menos del 5% de la dosis diaria administrada se elimina sin modificar en las heces, mientras que solo trazas del compuesto original son encontradas en la orina.

El meloxicam presenta una vida media de eliminación varía entre 13 y 25 horas posterior a la administración oral, IM. e IV.

La depuración total de plasma se alcanza entre 7 y 12mL/min posterior a la administración única oral, IV. o rectal.

#### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia hepática y renal:

Ni la insuficiencia hepática, ni la renal leve presentan efectos sustanciales sobre la farmacocinética del meloxicam. Los sujetos con insuficiencia renal moderada presentan una depuración total significativamente más alta. Los pacientes con falla renal terminal presentan una unión a proteínas plasmáticas reducida. En la insuficiencia renal terminal, el incremento en el volumen de distribución puede dar como resultado mayores concentraciones de principio activo no unido a las proteínas.

##### Ancianos:

Sujetos ancianos varones presentaron parámetros farmacocinéticos similares a las sujetos jóvenes varones. Pacientes ancianas femeninas presentaron valores del área bajo la curva ligeramente superiores y vida media de eliminación prolongada comparada con sujetos jóvenes de ambos sexos.

La depuración plasmática fue ligeramente menor en los ancianos en comparación con lo reportado en sujetos jóvenes.

##### Niños:

Se realizó un estudio en 36 niños, en donde fueron medidos los parámetros farmacocinéticos en 18 niños con dosis de 0.25mg/kg de peso corporal administrado de forma oral. Obteniéndose una concentración plasmática máxima  $C_{max}$  (-34%) y con  $AUC_{0-\infty}$  (-28%), tendiendo a ser más bajo en el grupo de edad más joven (edad entre 2 a 6 años, n=7) comparado con el otro grupo de edad mayor (7 a 14 años, n=11) por lo que el aclaramiento parece ser más alto en el grupo de edad más joven. Una comparación histórica con adultos, revela que las concentraciones plasmáticas fueron casi similares para el grupo

de edad mayor en niños y en adultos. La vida media de eliminación (13hr) fue similar en ambos grupos con tendencia a ser menor que en los adultos (15-20hr).

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No se han reportado hasta la fecha.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de enero de 2015.