

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Movalis 15 mg / 1,5 mL solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 10 mg meloxicam.

Uma ampola com 1,5 mL de solução contém 15 mg de meloxicam na forma de sal enolato, formado in situ durante o processo de fabrico.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ampola de 1,5 ml contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução amarela com coloração esverdeada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático a curto prazo de exacerbações agudas de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, quando outras vias de administração não são apropriadas.

Movalis solução injetável está indicado em adultos

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Uma injeção de 15 mg uma vez por dia.

NÃO EXCEDER A DOSE DE 15 MG/DIA.

A terapêutica deve normalmente ser limitada a uma única injeção para início do tratamento, com uma extensão máxima de 2 a 3 dias em casos excepcionais justificados (ou seja, quando outras vias de não são possíveis). Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

A necessidade do doente de alívio sintomático e a resposta à terapia devem ser reavaliados periodicamente

Populações especiais

Doentes idosos (ver secção 5.2):

A dose recomendada para os doentes idosos é de 7,5 mg por dia. (metade de uma ampola de 1,5 mL) (ver também secções 4.2 " Doentes com risco agravado de reações adversas" e secção 4.4).

Doentes com risco agravado de reações adversas (ver secção 4.4)

Em doentes com risco agravado de reações adversas, por exemplo, história de doença gastrointestinal ou fatores de risco para doença cardiovascular, o tratamento deve ser iniciado com a dose de 7,5 mg por dia (metade de uma ampola de 1,5 ml).

Compromisso renal (ver secção 5.2):

Este medicamento está contraindicado na insuficiência renal grave não submetida a diálise (ver secção 4.3).

Nos doentes com insuficiência renal terminal submetidos a hemodiálise, a dose não deve exceder os 7,5 mg por dia (metade de uma ampola de 1,5 mL).

Não é necessária redução da dose nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (ou seja, doentes com uma depuração de creatinina superior a 25 mL/min).

Compromisso hepático (ver secção 5.2):

Não é necessário o ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. (No caso dos doentes com insuficiência hepática grave, ver secção 4.3.)

População pediátrica:

Movalis 15 mg / 1,5 ml solução injetável está contraindicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.3).

Modo de administração

Via intramuscular

Movalis 15 mg/1,5 ml solução injetável é administrado por injeção intramuscular profunda no quadrante superior externo da nádega, usando uma técnica de assepsia rígida. Em caso de administração repetida, recomenda-se a alternância entre o lado esquerdo e o lado direito. Antes de injetar, é importante confirmar que a ponta da agulha não se encontra dentro de um vaso.

A injeção deverá ser interrompida de imediato em caso de dor acentuada durante a injeção.

No caso de uma prótese da anca, a injeção deverá ser efetuada do lado contralateral.

Para a continuação do tratamento, a via de administração oral (comprimidos) deve ser usada.

4.3 Contraindicações

Este medicamento está contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1,
- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6 'Fertilidade, gravidez e aleitamento');
- Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos;
- hipersensibilidade a substâncias com ação semelhante como por exemplo anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ácido acetilsalicílico. Movalis não deverá ser administrado em doentes que tenham desenvolvido sinais de asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária após a administração de ácido acetilsalicílico ou de outros AINEs;
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionadas com terapêutica anterior com AINEs;
- Úlcera/hemorragia péptica ativa ou história de úlcera/hemorragia péptica recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas);
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave não submetida a diálise;
- Hemorragia gastrointestinal, história de hemorragia cerebrovascular ou outras doenças hemorrágicas;
- Perturbações da hemostase ou terapêutica concomitante com anticoagulantes (contra-indicação relacionada com a via de administração);
- Insuficiência cardíaca grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e os riscos gastrointestinais e cardiovasculares, abaixo descritos).

No caso do efeito terapêutico se revelar insuficiente, a dose diária máxima recomendada não deve ser excedida, nem se deve adicionar um outro AINE à terapêutica, uma vez que toxicidade pode ser aumentada e não está comprovada qualquer vantagem terapêutica. A utilização concomitante de Movalis com AINEs, incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase2, deve ser evitada.

A utilização de meloxicam no tratamento de doentes que requeiram alívio da dor aguda não é apropriada.

Na ausência de melhoria após vários dias, o benefício clínico do tratamento deve ser reavaliado.

Deverá investigar-se a existência de antecedentes de esofagite, gastrite e/ou úlcera péptica, visando garantir a sua cura total antes de se iniciar a terapêutica com Meloxicam. Por rotina, deverá prestar-se atenção ao possível início de uma recorrência em doentes tratados com meloxicam apresentando antecedentes deste tipo.

Efeitos gastrointestinais

Hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, têm sido notificados com todos os AINEs, em qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou história prévia de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração é maior com doses aumentadas de AINEs, em doentes com história de úlcera, particularmente, se agravada com hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), e nos idosos. Estes doentes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa possível. A terapêutica combinada com agentes protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para estes doentes, e também para os doentes que requerem a administração concomitante de baixas doses de ácido acetilsalicílico, ou outros fármacos suscetíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5).

Os doentes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente quando idosos, devem notificar quaisquer sintomas abdominais não usuais (especialmente hemorragia gastrointestinal) particularmente nas fases iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução em doentes que recebam medicação concomitante que poderá aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, nomeadamente heparina como tratamento curativo ou administrada em geriatria, ou outros anti-inflamatórios não esteroides, incluindo ácido acetilsalicílico em doses ≥ 500 mg como toma única ou ≥ 3 g como dose diária total, em combinação com meloxicam não é recomendado (ver secção 4.5).

Caso ocorra hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar meloxicam, o tratamento deve ser interrompido.

Os AINEs devem ser administrados com precaução a doentes com história de doença gastrointestinal (colite ulcerosa, doença de Crohn), uma vez que estas condições podem ser exacerbadas (ver secção 4.8 – efeitos indesejáveis).

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Doentes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada, requerem aconselhamento e monitorização adequada, uma vez que têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados à terapêutica com AINEs.

Recomenda-se a monitorização clínica dos níveis basais da pressão arterial de doentes de risco e especialmente durante o início do tratamento com meloxicam.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs, incluindo o meloxicam (particularmente em doses elevadas e em tratamento prolongado), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes que permitam excluir tal risco para o meloxicam.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica, e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com meloxicam após avaliação cuidadosa. A mesma consideração deve ser feita antes de se iniciar o tratamento a longo termo de doentes com fatores de risco para a doença cardiovascular (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

Reações cutâneas

Reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, têm sido notificadas muito raramente em associação com a utilização de AINEs (ver secção 4.8).

Os doentes aparentam estar em risco elevado para estas reações logo no início da terapêutica: a manifestação da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. Movalis deve ser suspenso à primeira manifestação de erupção cutânea, lesões a nível da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Foram reportadas reações cutâneas potencialmente fatais da síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) com o uso de meloxicam. Os doentes devem ser advertidos sobre os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados para reações cutâneas. O maior risco para ocorrência de SSJ ou NET é durante as primeiras semanas de tratamento. Se existirem sinais ou sintomas de SSJ ou NET (p.ex. erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões das mucosas) , o tratamento com meloxicam deve ser interrompido. Os melhores resultados no tratamento de SJS e TEN provêm de um diagnóstico precoce e imediata suspensão de qualquer medicamento suspeito. Uma suspensão precoce está associada com um melhor prognóstico. Se o doente desenvolveu SJS ou NET com a utilização de meloxicam, meloxicam não deverá ser reiniciado neste doente. Foram notificados casos de erupção medicamentosa fixa (EMF) com meloxicam. O meloxicam não deve ser reintroduzido em doentes com história de EMF relacionada com meloxicam. Pode ocorrer uma potencial de reatividade cruzada com outros oxicams.

Parâmetros de função hepática e renal

À semelhança do que se verifica com a maioria dos AINEs, foram notificados casos de aumento ocasional dos níveis séricos das transaminases, aumento dos níveis de bilirrubina no soro ou de outros parâmetros da função hepática, bem como aumento dos níveis séricos de creatinina e de azoto ureico do sangue e outras alterações laboratoriais. A maioria dos casos envolveu anomalias discretas e transitórias. Caso alguma destas anomalias se mostre significativa ou persistente, deverá proceder-se à suspensão da administração de Movalis e realizados estudos adequados.

Insuficiência renal funcional

Os AINEs ao inibirem a vasodilatação das prostaglandinas renais podem induzir a uma insuficiência da função renal, por redução da filtração glomerular. Este acontecimento adverso é dependente da dose. No início do tratamento, ou após aumento da dose, é recomendada a monitorização cuidadosa da função renal, incluindo o volume de diurese, em doentes que apresentem os seguintes fatores de risco:

- Idade avançada;
- Tratamentos concomitantes tais como, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas da angiotensina II, sartans, diuréticos (ver secção 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação);
- Hipovolemia (resultante de qualquer causa);
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Insuficiência renal;
- Síndrome nefrótica;
- Nefropatia do Lupus;
- Disfunção hepática grave (albumina sérica <25g/l ou classificação Child-Pugh $\geq$ 10).

Em casos raros os AINEs poderão ser a causa de nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica.

A dose de meloxicam em doentes com insuficiência renal terminal sujeitos a hemodiálise não deve exceder os 7,5 mg. Não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (isto é, em doentes com depuração da creatinina superior a 25 ml/min).

Retenção de sódio, potássio e água

Pode ocorrer indução da retenção de sódio, potássio e água e interação com os efeitos natriureticos dos diuréticos, com AINEs. Adicionalmente, pode ocorrer uma diminuição do efeito anti-hipertensivo dos medicamentos anti-hipertensores (ver secção 4.5). Consequentemente, pode haver precipitação ou exacerbação de edema, insuficiência cardíaca ou hipertensão, em doentes suscetíveis. Assim, é necessária monitorização clínica dos doentes de risco (ver secções 4.2 e 4.3).

Hipercaliemia

Hipercaliemia pode ser induzida pela diabetes ou por tratamento concomitante conhecido por aumentar a caliemia (ver secção 4.5.). Nestes casos, deve ser realizada monitorização regular dos valores de potássio.

Outras advertências e precauções especiais de utilização

As reações adversas são habitualmente menos bem toleradas em indivíduos idosos, fragilizados ou debilitados, nos quais está, por conseguinte, indicada uma monitorização cuidadosa. À semelhança do que se verifica com os outros AINEs, é necessária especial precaução no idoso, que apresenta frequentemente uma deterioração da função renal, hepática e cardíaca. Os idosos manifestam uma frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal e perfuração que podem ser fatais (ver secção 4.2).

À semelhança do que se verifica com os outros AINEs, o meloxicam pode mascarar os sintomas de uma doença infecciosa latente.

À semelhança do que se verifica com os outros AINEs, administrado por via intramuscular, poderão ocorrer abscessos e necrose no local da injeção.

A utilização de meloxicam pode diminuir a fertilidade, não sendo por isso recomendado a mulheres que estejam a tentar engravidar. No caso das mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou cuja infertilidade esteja sob investigação, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com meloxicam (ver secção 4.6).

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola de 1,5 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Riscos relacionados com hipercaliémia:

Alguns medicamentos ou grupos terapêuticos podem induzir hipercaliémia: sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, heparinas (baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolímus e trimetoprim.

O início da hipercaliémia pode depender da existência de fatores associados.

Este risco é aumentado quando os medicamentos acima mencionados são co-administrados com meloxicam.

Interações farmacodinâmicas:

Outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ácido acetilsalicílico:

Não se recomenda a administração concomitante com outros AINEs, incluindo ácido acetilsalicílico em doses $\geq 1\text{g}$ como toma única ou $\geq 3\text{g}$ como dose diária total não é recomendada.

Corticosteroides (por exemplo, Glucocorticoides):

A administração concomitante com corticosteroides requer precaução devido a um risco aumentado de hemorragia ou ulceração gastrointestinal.

Anticoagulantes ou heparina administrados em geriatria ou em doses curativas:

Existe um risco aumentado de hemorragia devido à inibição da função plaquetária e da lesão da mucosa gastroduodenal. Os AINEs podem aumentar os efeitos de anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secções 4.3 e 4.4). Não se recomenda a administração concomitante de AINEs e de anticoagulantes ou heparina administrados em geriatria ou em doses curativas (ver secção 4.4).

Nos casos restantes de utilização da heparina, é necessária precaução devido a um risco aumentado de hemorragia.

É necessária uma cuidadosa monitorização do INR no caso de ser impossível evitar esta medicação concomitante.

Fármacos trombolíticos e antiplaquetários:

Existe um risco aumentado de hemorragia devido à inibição da função plaquetária e da lesão da mucosa gastroduodenal.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs):

Risco aumentado de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, IECA e Antagonistas da angiotensina II:

Os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros medicamentos anti-hipertensivos. Em alguns doentes com compromisso da função renal (p.ex.: doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal) a administração concomitante de um IECA ou um antagonista da angiotensina II e de agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é habitualmente reversível. Consequentemente, a associação deve ser administrada com cuidado, especialmente em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após início da terapêutica concomitante e periodicamente depois disso (ver também secção 4.4.).

Outros fármacos antihipertensores (p.ex. β -bloqueadores):

À semelhança do caso anterior, pode ocorrer uma diminuição da ação anti-hipertensora dos β -bloqueadores (devido à inibição das prostaglandinas com ação vasodilatadora).

Inibidores da calcineurina (p. ex., ciclosporina, tacrolimus):

A nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina pode ser potenciada pelos AINEs através de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais. A função renal deve ser

medida durante a terapêutica combinada. Recomenda-se uma monitorização cuidada da função renal, em especial nos doentes idosos.

Dispositivos intrauterinos:

Foi observada a diminuição da eficácia dos dispositivos intrauterinos pelos AINEs. A diminuição da eficácia dos dispositivos intrauterinos pelos AINEs tem sido notificada, mas necessita de confirmação.

Interações farmacocinéticas: Efeito do meloxicam na farmacocinética de outros fármacos

Lítio:

Foi observado que os AINEs aumentam os níveis sanguíneos de lítio (via redução da excreção renal de lítio), que podem atingir valores tóxicos. Não se recomenda o uso concomitante do lítio e de AINEs. No caso de esta associação ser necessária, deve proceder-se à monitorização cuidada do lítio durante o início, o ajuste e a suspensão da terapêutica com meloxicam.

Metotrexato:

Os AINEs podem reduzir a secreção tubular de metotrexato, aumentando assim as concentrações plasmáticas de metotrexato. Por esta razão, não se recomenda a administração de AINEs aos doentes que recebam concomitantemente doses elevadas de metotrexato (superiores a 15 mg/semana) (ver secção 4.4).

O risco de ocorrência de uma interação entre os preparados com AINEs e metotrexato deve também ser considerado nos doentes que recebem doses baixas de metotrexato, em especial os doentes com insuficiência renal. Caso seja necessário o tratamento concomitante, importa monitorizar o total de células sanguíneas e a função renal. Devem ser tomadas precauções quando existe administração de AINEs e de metotrexato num intervalo de 3 dias, caso em que pode aumentar o nível plasmático de metotrexato e provocar um acréscimo da toxicidade.

Embora a farmacocinética de metotrexato (15 mg/semana) não tenha sido afetada significativamente pelo tratamento concomitante com meloxicam, deve considerar-se a hipótese do aumento da toxicidade hematológica do metotrexato com o tratamento com fármacos AINEs (ver acima). (Ver secção 4.8.)

Interações farmacocinéticas: Efeito de outros fármacos na farmacocinética do meloxicam

Colestiramina:

A colestiramina acelera a eliminação de meloxicam através da interrupção da circulação entero-hepática, fazendo aumentar a depuração de meloxicam em 50% e diminuir a semivida para 13+3 horas. Esta interação é clinicamente significativa.

Interações farmacocinéticas: Efeito da combinação de meloxicam e outros fármacos na farmacocinética

Antidiabéticos orais (sulfonilureias, nateglinida)

O meloxicam é eliminado quase exclusivamente por metabolismo hepático, do qual aproximadamente 2/3 são mediados por enzimas do citocromo (CYP) P450 (CYP 2C9 é a via maioritária e CYP 3A4 a via minoritária) e 1/3 através de outras vias, tais como oxidação pela peroxidase. O potencial para interação farmacocinética deve ser tido em conta quando o meloxicam é administrado concomitantemente com

fármacos que sejam inibidores ou metabolizados pela CYP 2C9 e/ou CYP 3A4. As interações via CYP 2C9 podem ser esperadas na combinação com antidiabéticos orais (sulfonilureias, nateglinida), podendo levar ao aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos e do meloxicam. Os doentes que tomem meloxicam concomitantemente com sulfonilureias ou nateglinida devem ser cuidadosamente monitorizados para hipoglicemia.

Não foram detetadas quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre fármacos no que diz respeito à administração concomitante de antiácidos, cimetidina e digoxina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma adversa a gravidez e/ou o desenvolvimento embriofetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise após utilização de um inibidor da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1 % para aproximadamente 1,5 %. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento. Em animais, foi demonstrado que a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas resulta num aumento da perda pré e pós implantação e da mortalidade embriofetal. Adicionalmente, foi reportado um aumento da incidência de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais em que o inibidor da síntese de prostaglandina foi administrado durante o período organogénético.

A partir da 20ª semana de gravidez, o uso de meloxicam pode causar oligoidrâmnios resultante da disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após descontinuação. Adicionalmente, houve relatos de constrição do canal arterial após tratamento no segundo trimestre, ficando a maioria deles resolvidos após a interrupção do tratamento. Portanto, durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, o meloxicam não deve ser utilizado exceto se claramente necessário. Se o meloxicam for utilizado em mulheres que tentam engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixo possível e a duração do tratamento a mais curta possível. A monitorização pré-natal para oligoidrâmnios e constrição do canal arterial deve ser considerada após exposição ao meloxicam durante vários dias, a partir da 20ª semana de gravidez. Meloxicam deve ser descontinuado se forem encontrados oligoidrâmnios ou constrição do canal arterial.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/oclusão prematura do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver acima);

e no final da gravidez, expor a mãe e o recém-nascido, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses baixas;
- inibição das contrações uterinas, resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, o meloxicam está contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Amamentação

Embora não exista experiência específica sobre o meloxicam em humanos, os AINEs são conhecidos por passarem para o leite materno. O meloxicam foi detetado no leite de animais a amamentar. Por essa razão, não se recomenda a administração em mulheres que estão a amamentar.

Fertilidade

O uso de meloxicam, como com qualquer medicamento que iniba a ciclo-oxigenase / síntese das prostaglandinas, pode comprometer a fertilidade e não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar, ou que estão em tratamento de infertilidade, a retirada de meloxicam deve ser considerada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos específicos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Todavia, com base no perfil farmacodinâmico e nas reações adversas relatadas, é provável que meloxicam não influencie ou influencie de forma negligenciável estas capacidades. Contudo, caso ocorram perturbações visuais, incluindo visão turva, tonturas, sonolência, vertigens ou outras perturbações do sistema nervoso central, é aconselhável que o indivíduo se abstenha de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Descrição geral

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento prolongado) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4).

Têm sido notificados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca, em associação com a terapêutica com AINEs.

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, particularmente nos idosos (ver secção 4.4). Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematemesa, estomatite ulcerosa, exacerbação da colite e doença de Crohn

(ver secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização) têm sido notificados após a administração. Menos frequentemente, tem sido observada gastrite.

Foram reportadas reações adversas cutâneas graves (RACG): Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

As frequências das reações adversas abaixo indicadas baseiam-se nas ocorrências correspondentes de acontecimentos adversos em 27 ensaios clínicos com uma duração de tratamento de pelo menos 14 dias. A informação é baseada em ensaios clínicos envolvendo 15197 doentes tratados com doses orais diárias de 7,5 mg ou 15 mg de meloxicam em comprimidos ou cápsulas durante um período até um ano. Estão incluídas as reações adversas que foram evidenciadas como resultado de relatórios recebidos relativos à administração do produto comercializado.

As reações adversas foram classificadas com designações de frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100 < 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raro ($< 1/10\ 000$), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

b) Quadro de reações adversas

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente: Anemia

Raro: Alterações no total sanguíneo (incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos), leucopenia, trombocitopenia

Foram notificados casos muito raros de agranulocitose (ver secção c).

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequente: Reações alérgicas não anafiláticas ou anafilatóides

Desconhecido: Choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactóides

Perturbações do foro psiquiátrico

Raro: Distúrbios de humor, pesadelos

Desconhecido: Estado confusional, desorientação

Doenças do sistema nervoso

Frequente: Cefaleia

Pouco frequente: Tonturas, sonolência

Afeções oculares

Raro: Distúrbios visuais, incluindo visão turva; conjuntivite

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: Vertigens

Raro: Acufenos

Cardiopatias

Raro: Palpitações

Foi notificada insuficiência cardíaca associada ao tratamento com AINEs.

Vasculopatias

Pouco frequente: Aumento da pressão arterial (ver secção 4.4), afrontamento

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raro: Asma em indivíduos alérgicos ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs

Doenças gastrointestinais

Frequente: Efeitos adversos gastrointestinais em geral (incluindo dispepsia, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia)

Pouco frequente: Hemorragias gastrointestinais ocultas ou macroscópicas, estomatite, gastrite, eructação

Raro: Colite, úlcera gastroduodenal, esofagite

Muito raro: Perfuração gastrointestinal

Desconhecido: Pancreatite

A hemorragia, formação de úlceras ou perfuração gastrointestinal podem por vezes ser graves e potencialmente fatais, em especial nos idosos (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares

Pouco frequente: Alteração da função hepática (por exemplo, aumento das transaminases ou bilirrubina)

Muito raro: Hepatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequente: Angioedema, prurido, erupção cutânea

Raro: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária

Muito raro: Dermatite bolhosa, eritema multiforme,

Desconhecido: Reações de fotossensibilidade, erupção medicamentosa fixa (ver Secção 4.4)

Doenças renais e urinárias

Pouco frequente: Retenção de água e sódio, hipercaliemia, (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e secção 4.5.), testes da função renal alterados (aumento da creatinina sérica e/ou da ureia sérica)

Muito raro: Insuficiência renal aguda especialmente em doentes com fatores de risco (ver secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: Infertilidade feminina, atraso na ovulação

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequente: Massa no local de injeção, dor no local de injeção

Pouco frequente: Edema, incluindo edema dos membros inferiores

c) Informações que caracterizam as reações adversas individuais graves e/ou de ocorrência frequente

Foram referidos casos muito raros de agranulocitose nos doentes tratados com meloxicam e outros fármacos potencialmente mielotóxicos (ver secção 4.5).

d) Reações adversas que ainda não foram observadas em relação ao medicamento, mas que, são geralmente aceites como atribuíveis a outros compostos da classe

Lesão renal orgânica provavelmente resultando em insuficiência renal aguda: foram notificados casos muito raros de nefrite intersticial, necrose tubular aguda, síndrome nefrótica e necrose papilar (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas após sobredosagem aguda por AINEs são normalmente limitados a letargia, sonolência, náuseas, vômitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. De uma intoxicação grave pode resultar hipertensão, insuficiência renal aguda, disfunção hepática, depressão respiratória, coma, convulsões, colapso cardiovascular e paragem cardíaca. Têm sido descritas reacções anafilatóides com ingestão de doses terapêuticas de AINEs, que poderão ocorrer após uma sobredosagem.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, é necessário prestar aos doentes cuidados de suporte e sintomáticos. Durante um ensaio clínico, demonstrou-se ocorrer uma remoção acelerada do meloxicam com 4 g de colestiramina oral administrada 3 vezes ao dia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.6 – Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Oxicams, código ATC: M01AC06

Meloxicam é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) da família dos oxicams, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas.

A atividade anti-inflamatória de meloxicam foi comprovada em modelos clássicos da inflamação. À semelhança do que se verifica com os outros AINEs, desconhece-se o seu mecanismo de ação exato. Todavia, existe pelo menos um mecanismo de ação

comum partilhado por todos os AINEs (nos quais se inclui meloxicam): inibição da biossíntese das prostaglandinas, conhecidas mediadoras da inflamação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O meloxicam é completamente absorvido após a administração i.m.. A biodisponibilidade relativa, comparativamente com as vias de administração oral, perfaz quase 100%. Por conseguinte, não é necessária a alteração do ajuste da dose de i.m para o tratamento oral. Após a administração da injeção i.m. de 15 mg, são atingidas concentrações plasmáticas máximas de cerca de 1,6 – 1,8 µg/ml num período de 1 – 6 horas. .

Distribuição

O meloxicam apresenta uma ligação muito significativa às proteínas plasmáticas, essencialmente à albumina (99%). O meloxicam penetra bem no fluido sinovial, dando origem a concentrações correspondentes a aproximadamente metade das presentes no plasma.

O volume de distribuição é baixo, de aproximadamente 11 L após a administração por i.m. ou i.v., apresentando uma variação interindividual na ordem de 7 – 20%. O volume de distribuição após a administração de doses orais múltiplas de meloxicam (7,5 a 15 mg) é de cerca de 16 L com coeficientes de variação entre os 11 e 32%.

Biotransformação

O meloxicam sofre uma ampla biotransformação hepática. Foram identificados quatro metabolitos diferentes de meloxicam na urina, todos farmacodinamicamente inativos. O principal metabolito, 5'-carboximeloxicam (60% da dose), é formado por oxidação de um metabolito intermédio, 5'- hidroximetilmeloxicam, também excretado em menor grau (9% da dose). Os estudos in vitro permitem sugerir que o CYP 2C9 desempenha um papel importante nesta via metabólica, com uma pequena contribuição da isoenzima do CYP 3A4. É provável que a atividade da peroxidase dos doentes seja responsável pelos outros dois metabolitos, que perfazem 16% e 4% da dose administrada, respetivamente.

Eliminação

O meloxicam é excretado predominantemente sob a forma de metabolitos e ocorre em igual grau na urina e nas fezes. Menos de 5% da dose diária é excretada inalterada nas fezes, apesar de apenas serem excretados vestígios do composto-mãe na urina.

A semivida de eliminação média varia entre 13 e 25 horas após administração oral, i.m. ou i.v.. A depuração plasmática total é de cerca de 7 – 12 mL/min, após administração de doses únicas por via oral, intravenosa ou retal.

Linearidade/não-linearidade

O meloxicam demonstra uma farmacocinética linear no intervalo terapêutico da dose de 7,5 mg-15 mg após a administração por via oral ou intramuscular.

Populações especiais

Doentes com compromisso hepático/renal:

Nem o compromisso hepático, nem o compromisso renal, ligeiro a moderado, têm um efeito substancial na farmacocinética de meloxicam. Em indivíduos com compromisso renal moderado verificou-se um aumento significativo na depuração

total do fármaco. É observada uma reduzida ligação às proteínas em doentes com insuficiência renal terminal. Na insuficiência renal terminal, o aumento no volume de distribuição pode resultar em concentrações superiores de meloxicam não ligado (ver secções 4.2 e 4.3).

Idosos:

Os idosos do sexo masculino apresentaram parâmetros farmacocinéticos semelhantes, em média, aos de indivíduos jovens masculinos. Em doentes idosos do sexo feminino observaram-se valores AUC aumentados e uma semivida de eliminação mais longa em comparação com indivíduos jovens de ambos os sexos. A depuração plasmática média no estado estacionário nos indivíduos idosos foi ligeiramente inferior à referida para os indivíduos mais jovens (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos pré-clínicos, verificou-se que o perfil toxicológico de meloxicam é idêntico ao dos AINEs: assistiu-se ao desenvolvimento de úlceras e erosões gastrointestinais, necrose papilar renal com doses elevadas com a administração crónica em duas espécies animais.

Os estudos de reprodução por via oral no rato demonstraram uma diminuição das ovulações e inibição da implantação, bem como efeitos embriotóxicos (aumento das reabsorções) com posologias maternotóxicas iguais e superiores a 1mg/kg. Estudos de toxicidade na reprodução em ratos e coelhos não revelaram teratogenicidade até doses orais de 4 mg/Kg em ratos e 80 mg/Kg em coelhos.

Os níveis posológicos afetados foram superiores à posologia usada na clínica (7,5 – 15 mg) por um fator de 10 a 5 vezes numa posologia de mg/kg (pessoa de 75 kg). Foram descritos efeitos fetotóxicos no final da gestação, que são partilhados por todos os inibidores da síntese das prostaglandinas. Estudos não-clínicos indicam que o meloxicam pode ser encontrado no leite de animais a amamentar. Não se observou nenhuma evidência de qualquer efeito mutagénico, in vitro ou in vivo. Não se observaram evidências de qualquer risco carcinogénico no rato e ratinho com posologias muito superiores às usadas na clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Meglumina, glicofurol, poloxamero 188, cloreto de sódio, glicina, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter as ampolas dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,5 mL numa ampola de 2 mL (vidro incolor do tipo I); embalagens de 1, 2, 3, 5, 30, 50 ampolas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Só deve ser utilizada solução límpida sem matéria particular. Apenas para uma única utilização. A solução não utilizada deve ser eliminada em conformidade com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Avenida de Pádua, 11
1800-294 Lisboa
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3722386 – 1 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

Nº de registo: 3722485 – 2 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

Nº de registo: 3722584 – 3 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

Nº de registo: 3722683 – 5 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

Nº de registo: 3722782 – 30 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

Nº de registo: 3722881 – 50 x 1,5 mL, solução injetável, 15 mg/1.5 mL, ampola de vidro incolor tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 agosto 2001

Data da última renovação: 15 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho de 2023