

## **Bioflac**

Meloxicam  
7,5 mg e 15 mg

### **FORMAS FARMACÊUTICAS:**

Comprimidos 7,5 mg e 15 mg

Suspensão Oral 7,5 mg/5 ml

### **APRESENTAÇÕES:**

Comprimidos de 7,5 mg  
Embalagens contendo 1, 3 e 20 blísteres com 10 comprimidos

Comprimidos de 15 mg  
Embalagens contendo 1, 3 e 20 blísteres com 10 comprimidos

Suspensão oral  
Embalagens contendo 1 frasco de 50 ml e 1 frasco de 120 ml

### **OUTRA FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:**

Solução injetável 15 mg, em embalagens contendo 1, 3, 5 e 25 ampolas de 1,5 ml.

## **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO:**

Comprimidos

Cada comprimido contém: 7,5 mg 15 mg

Meloxicam 7,5 mg 15,0 mg

Excipiente q.s.p. 1 comp. 1 comp.

(excipientes: citrato de sódio diidratado, fosfato de cálcio dibásico, lactose, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio)

Suspensão Oral

Cada 5 ml da suspensão oral contém:

Meloxicam ..... 7,5 mg

Veículo q.s.p. .... 5 ml

(Veículo: carboxipolimetileno, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, polissorbato 80, dimeticona, corante amarelo crepúsculo n.º 6, aroma de laranja, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água purificada)

### **INFORMAÇÃO AO PACIENTE:**

O Bioflac é um medicamento antiinflamatório, indicado no tratamento da artrite reumatóide e das osteoartrites.

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao seu médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos de Bioflac devem ser ingeridos com o auxílio de um pouco de água ou outro líquido, durante uma refeição.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Durante o tratamento, podem surgir sintomas como dores de estômago, vômitos, hemorragias digestivas evidenciadas pela presença de sangue no vômito ou nas fezes, reações cutâneas como erupção, coceira e vermelhidão da pele. Os pacientes idosos apresentam menor tolerância ao medicamento.

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

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

O medicamento é contra-indicado para pacientes alérgicos ao meloxicam, ácido acetilsalicílico e a outros antiinflamatórios, pacientes com úlcera gástrica e/ou duodenal, pacientes com doenças graves do coração, fígado ou rins e mulheres que usam DIU (dispositivo intra-uterino). O Bioflac não deve ser utilizado por crianças e adolescentes menores de 15 anos.

O Bioflac não deve ser tomado durante a gravidez e lactação.

Caso o paciente apresente sintomas como sonolência ou distúrbios visuais, durante o tratamento, não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

### **INFORMAÇÃO TÉCNICA**

O meloxicam é um novo antiinflamatório não esteróide pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados de oxicam, que nos estudos farmacológicos apresentou propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. O

meloxicam demonstrou potente atividade antiinflamatória em todos os modelos clássicos de inflamação. Um mecanismo de ação comum para os efeitos acima pode consistir na capacidade de o meloxicam inibir a biossíntese de prostaglandinas, conhecidos mediadores da inflamação. Em estudos em animais, a comparação entre a dose ulcerogênica e a dose antiinflamatória eficaz demonstrou uma margem terapêutica superior à dos antiinflamatórios não esteróides de referência. In vivo, o meloxicam inibiu a biossíntese de prostaglandinas mais intensamente no local da inflamação que na mucosa gástrica ou nos rins. Acredita-se que este perfil favorável de segurança esteja relacionado a uma inibição preferencial da COX-2 em relação à COX-1. A inibição preferencial da COX-2 em relação à COX-1 pelo meloxicam foi demonstrada in vitro, em vários sistemas de células: macrófagos de cobaias, células endoteliais aórticas bovinas (para testar a atividade da COX-1), macrófagos de camundongos (para testar a atividade da COX-2) e enzimas humanas recombinantes expressas em células-cos. Acumulam-se evidências demonstrando que a inibição da COX-2 proporciona os efeitos terapêuticos dos antiinflamatórios não esteróides, enquanto a inibição da COX-1 é responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais. Estudos clínicos demonstraram uma incidência menor de reações adversas gastrointestinais (incluindo perfurações, úlceras e hemorragias) com as doses recomendadas de meloxicam que com as doses usuais de outros antiinflamatórios não esteróides.

O meloxicam é bem absorvido após administração oral (89%). A absorção não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos. As concentrações plasmáticas obtidas são proporcionais às doses orais administradas, de 7,5 e 15 mg, respectivamente. O estado de equilíbrio é obtido dentro de 3 a 5 dias. A continuação do tratamento por períodos superiores a um 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 a 1,0 mcg/ml para doses de 7,5 mg e de 0,8 a 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. O meloxicam é extensamente metabolizado; 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 principal via de metabolização é a oxidação do radical metila da fração tiazolil. Os metabólitos são eliminados por via renal e fecal: cerca de 50% pela urina e a outra metade pelas fezes. 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 média é em média de 8 ml/min, mas é menor em pacientes idosos. O volume de distribuição é baixo: em média 11 L. Há uma variação individual da ordem de 30% a 40%. O meloxicam tem um perfil de segurança aceitável, segundo programas extensos de investigação de toxicidade. A DL50 após administração oral variou de 98 mg/kg em ratas até mais de 800 mg/kg em cobaias; e de 52 mg/kg em ratos e

100-200 mg/kg em cobaias após administração intravenosa. Os principais sinais de toxicidade incluíram redução da atividade motora, anemia e cianose. Muitas das mortes ocorreram como consequência de úlcera gástrica e subsequente peritonite perforativa.

Estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cobaias mostraram alterações características: por exemplo, ulceração e erosão gastrintestinais, também reportadas com outros antiinflamatórios não esteróides, e, em estudos de longa duração, necrose papilar renal. Efeitos adversos gastrintestinais foram observados com doses orais maiores ou iguais a 1 mg/kg em ratos e maiores ou iguais a 3 mg/kg em cobaias. Ocorreram lesões gastrintestinais após administração intravenosa de 0,4 mg/kg em ratos e 9 mg/kg em cobaias. Necrose papilar renal ocorreu apenas em ratos que receberam doses iguais ou superiores a 0,6 mg/kg por toda a vida. Estudos de toxicidade na reprodução de ratos e coelhos não revelaram teratogenicidade com doses orais de até 4 mg/kg em ratos e 80 mg/kg em coelhos. Doses de 2,5 mg/kg em ratos e maiores ou iguais a 20 mg/kg em coelhos foram embriotóxicas. Em estudos peri e pós-natais com doses maiores ou iguais a 0,125 mg/kg ocorreram conhecidos fenômenos de inibição da prostaglandina, como aumento da incidência de natimortos e prolongamento de gestação e de parto. Testes de Ames, mediado por hospedeiro, de micronúcleo, de HGPRT e de aberrações cromossômicas em culturas de células ovarianas de hamsters chineses, demonstraram que o meloxicam não tem atividade mutagênica ou clastrogênica. Estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos não mostraram potencial tumorigênico ou carcinogênico com doses de até 0,8 mg/kg em ratos e 8 mg/kg em camundongos. Em estudos vitalícios em ratos e camundongos, o meloxicam não danificou a cartilagem da articulação, sendo portanto considerado condronéutro nessas espécies. O meloxicam não induziu reações imunogênicas em testes em camundongos e cobaias.

Em vários testes, o meloxicam provou ser menos fototóxico que outros antiinflamatórios não esteróides, mas similar a piroxicam e tenoxicam nesse aspecto. O meloxicam foi bem tolerado em estudos de tolerância local quando administrado pelas vias intravenosa, intramuscular, retal, dérmica e ocular.

#### **INDICAÇÕES:**

O Bioflac é indicado para o tratamento sintomático da artrite reumatóide e também no tratamento sintomático de osteoartrites dolorosas, tais como artroses e doenças degenerativas das articulações.

#### **CONTRA-INDICAÇÕES:**

O Bioflac não deve ser utilizado em pacientes que tenham apresentado hipersensibilidade ao meloxicam ou aos excipientes da sua fórmula. Existe possibilidade de sensibilidade cruzada com o ácido acetilsalicílico e outros antiinflamatórios não esteróides. Não administrar meloxicam a pacientes que tenham apresentado distúrbios como asma, pólipos nasais, edema de Quincke ou urticária após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não esteróides. O meloxicam não deve ser usado em casos de úlcera péptica ativa,

insuficiência hepática grave e insuficiência renal grave. Não usar o produto em crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade. Não administrar durante a gravidez ou lactação.

### **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:**

Da mesma forma que com outros antiinflamatórios não esteróides, deve-se ter cautela ao administrar o produto a pacientes com antecedentes de afecções do trato gastrointestinal superior ou sob tratamento com anticoagulantes. Pacientes com sintomas gastrointestinais devem ser monitorados. O tratamento com o 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 histórico prévio de distúrbios gastrointestinais graves. Tais conseqüências normalmente são mais graves em pacientes idosos. Os antiinflamatórios não esteróides 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 antiinflamatório não esteróide pode precipitar uma descompensação renal que, no entanto, normalmente retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção da terapia antiinflamatória não esteroidal. Os pacientes sob maior risco de tal reação são os desidratados, 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 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 antiinflamatórios não esteróides, observaram-se elevações ocasionais das 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 antiinflamatórios não esteróides, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renais, hepáticas e cardíacas estão alteradas mais freqüentemente. Com o uso de antiinflamatório não esteróide pode ocorrer indução da retenção de sódio, potássio e água, além de interferência nos efeitos natriuréticos dos diuréticos. Como resultado, pode haver aceleração ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: 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 tenha observado efeitos teratogênicos nos estudos pré-clínicos, o meloxicam não deve ser utilizado durante a gravidez e o período de lactação.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Outros antiinflamatórios não esteróides, incluindo salicilatos em altas doses: A administração concomitante de mais de um antiinflamatório não esteróide pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais, em razão de sinergismo de ação.

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

Antidiabéticos orais: Deve-se considerar a possibilidade de interações.

Lítio: Há relatos de que os antiinflamatórios não esteróides 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 antiinflamatórios não esteróides, o meloxicam pode aumentar a toxicidade hematológica do metotrexato. Nesta situação, recomenda-se monitorar cuidadosamente a contagem de células sanguíneas.

Contracepção: Há relatos de que os antiinflamatórios não esteróides diminuem a eficácia do DIU (dispositivo intra-uterino).

Diuréticos: O tratamento com antiinflamatórios não esteróides está associado ao 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 (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, vasodilatadores, diuréticos): Há relatos de diminuição do efeito hipotensor de certos anti-hipertensivos no tratamento com antiinflamatórios não esteróides, devida à inibição das prostaglandinas vasodilatadoras.

A colestiramina liga-se ao meloxicam no trato gastrointestinal, levando a uma eliminação mais rápida de meloxicam.

Os antiinflamatórios não esteróides podem aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina por meio de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais. Durante tratamentos combinados, deve-se monitorar a função renal. A administração concomitante de antiácidos, cimetidina, digoxina ou furosemida não revelou interações farmacocinéticas significativas.

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

Relataram-se as seguintes reações adversas, possivelmente relacionadas com a administração de meloxicam. As frequências indicadas abaixo são baseadas nas ocorrências registradas em estudos clínicos, independentemente de uma relação causal, envolvendo 3.750 pacientes tratados com doses diárias orais de 7,5 mg ou 15 mg de meloxicam, durante período de até 18 meses (em média, 127 dias).

Trato gastrointestinal:

Acima de 1%: dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, constipação, flatulência, diarreia.

Entre 0,1% e 1%: alterações transitórias dos parâmetros da função hepática (por exemplo, transaminases e bilirrubina elevadas), eructação, esofagite, úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal oculta ou macroscópica.

Abaixo de 0,1%: perfuração gastrointestinal, colite, hepatite, gastrite.

Sistema hematológico:

Acima de 1%: anemia.

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

Reações dermatológicas:

Acima de 1%: prurido, erupção cutânea.

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

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:

Abaixo de 0,1%: Em determinadas pessoas relatou-se aparecimento de asma aguda após administração de ácido acetilsalicílico ou de outros antiinflamatórios não esteróides, inclusive meloxicam.

Sistema nervoso central:

Acima de 1%: tontura, cefaléia.

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

Abaixo de 0,1%: confusão e desorientação.

Sistema cardiovascular:

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 uréia).

Abaixo de 0,1%: falência renal aguda.

Distúrbios visuais:

Abaixo de 0,1%: conjuntivite e distúrbios visuais, incluindo visão embaçada.

Reações de hipersensibilidade:

Abaixo de 0,1%: angioedema e reações de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafilactóides e anafiláticas.

### **POSOLOGIA:**

Comprimidos

Artrite reumatóide: 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/dia. Em pacientes com insuficiência renal grave, sob tratamento com hemodiálise, a dose diária não deve exceder 7,5 mg. De um modo geral, a dose diária total não deve exceder 15 mg. Os comprimidos de Bioflac devem ser ingeridos com um pouco de água ou de outro líquido, durante uma refeição.

Suspensão Oral

Artrite reumatóide: 10 ml (15 mg), uma vez ao dia. De acordo com a resposta terapêutica, a dose pode ser reduzida para 5 ml (7,5 mg), uma vez ao dia.

Osteoartrite: 5 ml (7,5 mg), uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser



aumentada para 10 ml (15 mg), uma vez ao dia. Em pacientes com elevado risco de reações adversas, recomenda-se iniciar o tratamento com 5 ml (7,5 mg)/dia. Em pacientes com insuficiência renal grave, sob tratamento com hemodiálise, a dose diária não deve exceder 5 ml (7,5 mg). De um modo geral, a dose diária total não deve exceder 10 ml (15 mg). A suspensão oral de Bioflac deve ser ingerida durante uma refeição.

#### **SUPERDOSAGEM:**

Em casos de superdosagem com Bioflac, administrado por via oral, deve-se proceder o esvaziamento gástrico e medidas gerais de suporte devem ser asseguradas. Não é conhecido um antídoto específico para o meloxicam. Em um estudo clínico, demonstrou-se que a colestiramina acelera a eliminação do meloxicam.

#### **PACIENTES IDOSOS:**

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

**ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**N.º do lote, data da fabricação e prazo de validade: vide rótulo/cartucho.**

**Reg. MS N.º 1.0298.0289**

**Farm. Resp.: Dr. Joaquim A. dos Reis - CRF-SP N.º 5061**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18**

**CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP**

**CNPJ N.º 44.734.671/0001-51**

**Indústria Brasileira**