

ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis. Recomenda-se monitorização clínica dos pacientes sob risco. O meloxicam, assim como outros antiinflamatórios não-esteróides, pode mascarar os sintomas de doença infecciosa subjacente.

FLAMATEC contém lactose. Por isso, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose galactose, não devem tomar esse medicamento.

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: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **FLAMATEC** não deve ser utilizado durante a gravidez.

O uso de meloxicam, assim como de qualquer droga que iniba a síntese de prostaglandina pode prejudicar a fertilidade e não é recomendado em mulheres que estejam tentando engravidar. Dessa forma, em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve-se considerar a interrupção do uso de meloxicam.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gestação e/ou desenvolvimento embrio-fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem aumento do risco de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise devido ao uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gestação. O risco absoluto de malformação cardíaca aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente em função da dose e da duração da terapia. Em animais foi demonstrado, aumento das perdas de embriões pré e pós implantação e da letalidade embriofetal associada à administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas.

Além disso, houve aumento da incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogênico.

Durante o terceiro trimestre da gestação, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento precoce do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, podendo progredir para insuficiência renal com oligoidrâmnio;

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

- possível aumento do tempo de sangramento, um efeito anti-agregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, prolongando ou retardando o trabalho de parto.

Amamentação: não usar **FLAMATEC** durante a lactação. Embora não haja experiência específica com **FLAMATEC**, sabe-se que os antiinflamatórios não-esteróides passam para o leite materno. Por isso, a administração do medicamento é contraindicada em mulheres lactantes.

Pediatria: não usar **FLAMATEC** comprimidos em crianças menores de 12 anos de idade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Outros inibidores da síntese de prostaglandinas, incluindo glicocorticóides e salicilatos (ácido acetilsalicílico): a administração concomitante de mais de um inibidor das prostaglandinas pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais, devido ao seu sinergismo de ação, e não é recomendada.

O uso concomitante de meloxicam com outros antiinflamatórios não-esteróides não é recomendado. A administração concomitante de aspirina (1000 mg três vezes ao dia) em voluntários saudáveis tendeu a aumentar a AUC (10%) e a Cmax (24%) de meloxicam. A significância clínica dessa interação é desconhecida.

Anticoagulantes orais, antiplaquetários, heparina parenteral, trombolíticos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina (USRS): risco aumentado de hemorragia, por inibição da função das plaquetas. Caso seja imprescindível a utilização deste tipo de medicamentos, deve-se realizar um rigoroso acompanhamento médico.

Lítio: há relatos de que os antiinflamatórios não-esteróides aumentam a concentração de lítio no sangue. (devido à diminuição da excreção renal de lítio), que pode atingir níveis tóxicos. Não se recomenda o uso concomitante de lítio e antiinflamatórios não-esteróides. Se essa combinação for necessária, as concentrações plasmáticas de lítio devem ser cuidadosamente monitoradas durante o início, ajuste e interrupção da administração de meloxicam.

Metotrexato: antiinflamatórios não-esteróides podem reduzir a secreção tubular do metotrexato, aumentando sua concentração plasmática. Por esta razão, não é recomendado o uso concomitante de antiinflamatórios não-esteróides nos pacientes tratados com altas doses de metotrexato (> 15 mg/semana). O risco de interação entre

os antiinflamatórios não-esteróides e metotrexato deve ser considerado também em pacientes tratados com baixas doses de metotrexato, especialmente naqueles com função renal comprometida. Nos casos em que o tratamento combinado for necessário, a contagem das células sanguíneas e a função renal devem ser monitoradas. Deve-se ter cautela quando os antiinflamatórios não-esteróides e metotrexato forem administrados concomitantemente por pelo menos 3 dias, pois a toxicidade do metotrexato pode aumentar devido ao aumento do seu nível plasmático. Embora a farmacocinética do metotrexato (15 mg/semana) não tenha sido significativamente afetada pelo tratamento concomitante com meloxicam, deve ser considerado que a toxicidade hematológica do metotrexato pode ser potencializada pelo tratamento com antiinflamatórios não-esteróides.

Contraceção: embora ainda seja necessária confirmação, 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 a um risco de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados. Em caso de prescrição concomitante de **FLAMATEC** 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, devido à inibição das prostaglandinas vasodilatadoras.

Antiinflamatórios não-esteróides e antagonistas dos receptores de angiotensina II, assim como os inibidores da ECA, exercem efeito sinérgico na diminuição da filtração glomerular. Isto pode levar à insuficiência renal aguda nos pacientes que já possuem a função renal comprometida.

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

Os antiinflamatórios não-esteróides podem aumentar a nefrotoxicidade de ciclosporina, por meio de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais.

Durante tratamentos combinados, deve-se monitorizar a função renal. O meloxicam é eliminado quase totalmente pelo metabolismo hepático, do qual aproximadamente dois terços são mediados pelas enzimas CYP do citocromo P450 (CYP 2C9 é responsável pela maior parte da metabolização e CYP 3A4 é responsável pela menor parte) e um terço é metabolizado por outras vias, tais como oxidação pelas peroxidases. Deve-se considerar interação farmacocinética potencial quando se administram concomitantemente meloxicam e outras drogas que inibam ou que sejam metabolizadas por CYP 2C9 e/ou CYP 3A4.

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

Não se podem excluir interações com hipoglicemiantes orais.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS: Relataram-se os seguintes eventos adversos possivelmente relacionados com a administração de meloxicam:

Frequência ≥ 1/100 a < 1/10
Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça
Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito

Frequência ≥ 1/1.000 a < 1/100
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático: anemia
Distúrbios do sistema imunológico: reação de hipersensibilidade imediata

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, sonolência
Distúrbios dos ouvidos e labirinto: vertigem
Distúrbios vasculares: elevação da pressão arterial, rubor facial
Distúrbios gastrintestinais: hemorragia gastrintestinal macroscópica ou oculta, gastrite, estomatite, constipação, flatulência, eructação
Sangramento gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios hepatobiliares: alteração nos testes de função hepática (por exemplo, transaminase ou bilirrubina aumentadas)
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: angioedema, rash, prurido

Distúrbios renais e urinários: alteração nos testes de função renal (elevações da creatinina sérica e/ou uréia sérica), Distúrbios miccionais, incluindo retenção urinária aguda
Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema

Frequência ≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático: contagem sanguínea anormal (incluindo contagem diferencial de leucócitos), leucopenia, trombocitopenia
A administração concomitante de drogas potencialmente mielotóxicas, em particular metotrexato, parece ser um fator

predisponente para o aparecimento de citopenia.
Distúrbios psiquiátricos: alteração de humor
Distúrbios visuais: perturbação visual incluindo visão turva, conjuntivite

Distúrbios dos ouvidos e labirinto: zumbido
Distúrbios cardíacos: palpitações
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: asma, em indivíduos alérgicos à aspirina ou outros antiinflamatórios não-esteróides

Distúrbios gastrintestinais: úlcera gastroduodenal, colite, esofagite Sangramento gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, urticária
Frequência < 1/10.000

Distúrbios gastrintestinais: perfuração gastrintestinal
Sangramento gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios hepatobiliares: hepatite
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: dermatite bolhosa, eritema multiforme
Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda
Frequência não determinada

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, reação anafilatóide
Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: reação de fotossensibilidade

POSOLOGIA:

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

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 em diálise, a dose diária não deve exceder 7,5 mg.

Como o potencial para reações adversas aumenta com a dose e com o tempo de exposição ao meloxicam, deve-se utilizar a menor dose diária eficaz durante o menor tempo possível.

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

Em geral, o uso de **FLAMATEC** comprimidos deve ser restrito a adolescentes e adultos.

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

SUPERDOSAGEM:

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

PACIENTES IDOSOS:

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 frequentemente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho

Registro MS – 1.0497.0271

Farm. Resp.: Ishii Massayuki

CRF-SP nº 4863



UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-000 SAC 0800 11 1559
CNPJ 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira

FLAMATEC

meloxicam

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES:
Comprimido 7,5 mg: caixa com 10 comprimidos.
Comprimido 15 mg: caixa com 10 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO: Comprimido

Cada comprimido de 7,5 mg contém:
meloxicam 7,5 mg
Excipientes: citrato de sódio, lactose, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.

Cada comprimido de 15 mg contém:
meloxicam 15 mg
Excipientes: citrato de sódio, lactose, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:
FLAMATEC é um medicamento antiinflamatório, destinado ao tratamento da artrite reumatóide e das osteoartrites. O tempo médio de início de ação do medicamento é de 80 a 90 minutos.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:

24 meses a partir da data de fabricação original, em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

PRAZO DE VALIDADE:

24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **FLAMATEC** não deve ser utilizado durante a gravidez e o período de lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

O uso de **FLAMATEC**, assim como de outros antiinflamatórios, pode comprometer a fertilidade e não é recomendado em mulheres que estejam tentando engravidar. Dessa forma, em mulheres que apresentem dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve-se considerar a interrupção do uso de **FLAMATEC**. No início da gravidez, o uso de **FLAMATEC**, assim como de outros antiinflamatórios não-esteróides, pode comprometer a gestação e tem sido relacionado a aumento do risco de abortos, de malformações cardíacas e abdominais (gastrosquise). Durante o terceiro trimestre da gestação, o uso de **FLAMATEC** ou de outros antiinflamatórios não-esteróides pode favorecer a ocorrência no feto de complicações cardíacas, pulmonares e renais, aumento do tempo de sangramento e a inibição das contrações uterinas na mãe, prolongando ou retardando o trabalho de parto. Embora não haja experiência específica com **FLAMATEC**, sabe-se que os antiinflamatórios não-esteróides passam para o leite materno. Desta forma, a administração de **FLAMATEC** é contraindicada em mulheres que estão amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO:

De um modo geral, a dose diária total não deve exceder 15 mg. **FLAMATEC** comprimidos deve ser administrado juntamente com alimentos. Os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de água ou de outro líquido. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: dor de cabeça, dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:
Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:

FLAMATEC não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula. Existe a possibilidade de ocorrer alergia em pessoas que

11 12 1 2
10 2009 3
9 4182-1751 3
8 7 6 5 4

EE 023281 - 31,5x119,0 mm - Laetus 24



sabidamente tem alergia ao ácido acetilsalicílico ou a outros antiinflamatórios. Pacientes que tenham apresentado distúrbios como asma, pólipos nasais, inchaço da língua, lábios e face ou urticária após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não devem usar **FLAMATEC**. **FLAMATEC** não deve ser administrado em casos de existência de úlcera gástrica ativa ou recente ou perfuração intestinal, Doença Inflamatória Intestinal Ativa (Doença de Chron ou Colite Ulcerativa), sangramento gastrointestinal ativo, sangramento cerebro-vascular recente ou estabelecidos distúrbios de sangramento sistêmico.

FLAMATEC não deve ser administrado em casos de insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave não-dialisada e insuficiência cardíaca grave não controlada.

FLAMATEC comprimidos é contraindicado na faixa etária de 0 a 12 anos de idade.

FLAMATEC é contraindicado para o tratamento de dor peri-operatória após realização de cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.

Em caso de condições hereditárias raras que podem ser incompatíveis com algum componente do produto o uso do produto é contra-indicado.

Pacientes com antecedentes de doenças do trato gastrointestinal ou sob tratamento com anticoagulantes devem ter cuidado ao utilizar o produto. Pacientes com sintomas gastrintestinais devem ser monitorados. O tratamento com **FLAMATEC** deve ser interrompido se ocorrer úlcera péptica ou sangramento gastrintestinal. Da mesma forma que com outros antiinflamatórios, ulceração, perfuração e sangramento gastrintestinais, que podem ser fatais, podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento em pacientes com ou sem sintomatologia prévia ou antecedentes de distúrbios gastrintestinais graves, quer os pacientes tenham ou não antecedentes de distúrbios gastrintestinais graves. Tais conseqüências normalmente são mais graves em pacientes idosos.

Relataram-se muito raramente casos de reações de pele graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica associados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides. Supõe-se que os pacientes estejam sob maior risco a essas reações no início da terapia, com o início das reações ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. O tratamento com **FLAMATEC** deve ser interrompido a partir do início do surgimento das lesões de pele, lesões na mucosa, ou qualquer outro sinal de alergia.

Os antiinflamatórios não-esteróides podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. Este risco pode aumentar com o prolongamento da terapêutica com antiinflamatórios não-esteróides. Pacientes com doença cardiovascular ou fatores de risco para doença cardiovascular podem estar sob maior risco.

Os pacientes com maior risco de complicações renais devido ao uso de antiinflamatórios como os idosos, os que se encontram desidratados, os portadores de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica, insuficiência renal, os pacientes em tratamento com diuréticos, inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II ou os que se encontram hipovolêmicos após grandes cirurgias devem utilizar o produto com cautela. Via de regra a descompensação renal retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção do medicamento. Em casos raros, os antiinflamatórios podem provocar doenças nos rins como nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Nos pacientes com insuficiência renal leve ou moderada não há necessidade de redução da dose. Nos pacientes com insuficiência renal grave e em tratamento com hemodiálise, a dose de **FLAMATEC** não deve exceder 7,5 mg ao dia.

Da mesma forma que com outros antiinflamatórios, observaram-se elevações ocasionais nos exames laboratoriais que refletem as funções do fígado. 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 **FLAMATEC** e solicitar os exames apropriados. Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de **FLAMATEC**.

A tolerabilidade ao produto é menor em pacientes debilitados ou desnutridos, que devem ser cuidadosamente supervisionados. Da mesma forma que com outros antiinflamatórios, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renal, hepática e cardíaca estão mais frequentemente alteradas.

Os antiinflamatórios podem causar retenção de água e sais minerais ocasionando inchaço (edema). Também pode haver redução do efeito de medicamentos diuréticos. Como resultado, pode haver precipitação ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis.

O meloxicam, assim como outros antiinflamatórios, pode mascarar os sintomas de doença infecciosa subjacente.

Não existem estudos específicos relativos aos 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.

FLAMATEC contém lactose. Por isso, pacientes com raras problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose galactose, não devem tomar esse medicamento.

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

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:

Características farmacológicas:

FLAMATEC é um agente antiinflamatório não-esteróide pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do grupo dos oxicans, que nos estudos farmacológicos em animais apresentou propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. **FLAMATEC** 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.

A comparação entre a dose ulcerogênica e a dose antiinflamatória eficaz realizada em modelos de artrite adjuvante em ratos confirmou uma margem terapêutica em animais superior à dos antiinflamatórios não-esteróides de referência. In vivo, **FLAMATEC** inibiu a biossíntese de prostaglandinas mais intensamente no local da inflamação que na mucosa gástrica ou nos rins.

Supõe-se que essas diferenças estejam relacionadas à inibição seletiva da COX-2 em relação à COX-1 e acredita-se que a inibição da COX-2 promova os efeitos terapêuticos dos antiinflamatórios não-esteróides, enquanto que a inibição da COX-1 constitucional possa ser responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais.

A seletividade da COX-2 por **FLAMATEC** foi demonstrada *in vitro* e *ex vivo*, em vários testes. No estudo com sangue total humano, **FLAMATEC** demonstrou inibir seletivamente a COX-2 *in vitro*. **FLAMATEC** (7,5 e 15 mg) demonstrou uma inibição maior da COX-2 *ex vivo*, como demonstrado por uma inibição maior da produção de PGE2 estimulada por lipopolissacarídeo (COX-2) em relação à produção de tromboxano no sangue coagulado (COX-1). Esses efeitos foram dependentes da dose. As doses recomendadas de **FLAMATEC** não mostraram ter efeito na agregação plaquetária nem no tempo de sangramento *ex vivo*, enquanto a indometacina, o diclofenaco, o ibuprofeno e o naproxeno inibiriam significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o sangramento. Estudos clínicos demonstraram uma incidência menor de eventos adversos gastrintestinais (por exemplo, dispepsia, vômitos, náusea e dor abdominal) com **FLAMATEC** 7,5 e 15 mg em relação a outros antiinflamatórios não-esteróides.

A incidência de relatos de perfuração do trato gastrintestinal superior, úlceras e sangramentos associados ao meloxicam é baixa e dependente da dose. Não há nenhum estudo capacitado adequadamente para detectar as diferenças estatísticas na incidência de eventos adversos clinicamente significativos tais como perfuração gastrintestinal superior, obstrução ou sangramento, entre o meloxicam e outros antiinflamatórios não-esteróides. Realizou-se uma análise geral de 35 estudos clínicos envolvendo pacientes tratados diariamente com meloxicam com indicação para osteoartrite, artrite reumatóide e espondilite anquilosante. O tempo de exposição ao meloxicam nesses estudos variou de 3 semanas a um ano (a maioria dos pacientes foi admitida nos estudos de um mês). A maioria dos estudos permitiram a participação de pacientes com história anterior de perfuração gastrintestinal, úlceras ou sangramentos. A incidência de perfuração do trato gastrintestinal superior, obstrução ou sangramento (POS) clinicamente significativos foi avaliada retrospectivamente. Os resultados estão na tabela a seguir.

Risco cumulativo de perfuração, obstrução e sangramento (POS) para meloxicam 7,5 mg e 15 mg a partir de estudos clínicos realizados pela Boehringer Ingelheim em comparação ao diclofenaco e ao piroxicam (estimativas de Kaplan-Meier).

Farmacocinética

O meloxicam é bem absorvido pelo trato gastrintestinal, o que é refletido por uma alta biodisponibilidade absoluta de 89% após administração oral. A absorção não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos. A concentração plasmática máxima é atingida dentro de 5 a 6 horas após a administração de uma única dose do comprimido de meloxicam. Após doses múltiplas, o estado de equilíbrio é obtido dentro de 3 a 5 dias. A administração única diária proporciona concentrações plasmáticas variando de 0,4 - 1,0 mcg/ml para doses de 7,5 mg e de 0,8 - 2,0 mcg/ml para doses de 15 mg (C_{min} e C_{max} no estado de equilíbrio, respectivamente). A continuação do tratamento por períodos prolongados (por exemplo, seis meses) não causou alterações na farmacocinética em comparação com a farmacocinética no estado de equilíbrio após duas semanas de tratamento oral com meloxicam 15 mg uma vez ao dia. Desse modo, quaisquer diferenças após tratamento com duração maior que seis meses são, particularmente, improváveis. A extensão de absorção do meloxicam após administração oral não é alterada pela ingestão concomitante de alimento.

Tratamento (dose diária)	Dias	Pacientes	POS	Risco (%)	Intervalo de confiança de 95%
meloxicam 7,5 mg	1 a 29	9636	2	0,02	0,00 - 0,05
	30 a 90	551	1	0,05	0,00 - 0,13
meloxicam 15 mg	1 a 29	2785	3	0,12	0,00 - 0,25
	30 a 90	1683	5	0,40	0,12 - 0,69
diclofenaco 100mg	91 a 181	1090	1	0,50	0,16 - 0,83
	182 a 364	642	0	0,50	
piroxicam 20 mg	1 a 29	5110	7	0,14	0,04 - 0,24
	30 a 90	493	2	0,55	0,00 - 1,13
piroxicam 20 mg	1 a 29	5071	10	0,20	0,07 - 0,32
	30 a 90	532	6	1,11	0,35 - 1,86

Distribuição

O meloxicam liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99%). O meloxicam penetra no líquido sinovial onde atinge aproximadamente metade da concentração plasmática. O volume de distribuição é baixo, média de 11 litros. A variação interindividual é de 30 - 40%.

Biotransformação

O meloxicam passa por extensa biotransformação hepática. Identificam-se na urina 4 metabólitos de meloxicam, todos farmacodinamicamente inativos. O principal metabólito, 5'-carboximeloxicam (60% da dose), é formado por oxidação de um metabólito intermediário 5' hidroximetilmeloxicam, que também é excretado em menor quantidade (9% da dose). Estudos *in vitro* sugerem que CYP 2C9 exerce um importante papel nessa via metabólica, com uma pequena contribuição da isoenzima CYP 3A4. A atividade da peroxidase do paciente é provavelmente responsável pelos outros 2 metabólitos, estimados em 16% e 4% da dose administrada respectivamente.

Eliminação

O meloxicam é excretado predominantemente na forma de metabólitos na mesma proporção na urina e nas fezes. Menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada nas fezes, enquanto apenas traços do composto inalterado são excretados na urina. A meia-vida de eliminação média é de cerca de 20 horas. A média da depuração total plasmática é cerca de 8 ml/min.

Linearidade/não linearidade

O meloxicam apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica de 7,5 mg a 15 mg após administração oral ou intramuscular.

Populações especiais

Insuficiência renal/hepática: a insuficiência hepática e a insuficiência renal leve a moderada não interferem significativamente na farmacocinética de meloxicam. Na insuficiência renal terminal, o aumento do volume de distribuição pode resultar em maiores concentrações de meloxicam livre e não se deve exceder a dose diária de 7,5 mg.

Idosos: a depuração plasmática média no estado de equilíbrio foi discretamente menor nos indivíduos idosos do que a relatada nos indivíduos jovens. Em um estudo realizado com 36 crianças, as medidas cinéticas foram feitas em 18 crianças com doses de 0,25mg/kg. A concentração plasmática máxima C_{max} (-34% assim como a área sob a curva - AUC_{0-∞} (-28%) tenderam a ser menores no grupo etário mais jovem (idade entre 2 e 6 anos, n=7) quando comparados ao grupo de maior faixa etária (7 a 14 anos, n=11), enquanto que a depuração plasmática normalizada pelo peso pareceu ser maior no grupo etário mais jovem. Uma comparação histórica com adultos revelou que as concentrações plasmáticas foram semelhantes para crianças mais velhas e adultos. A meia-vida de eliminação plasmática (13 h) foi similar para ambos os grupos e tendeu a ser mais curta do que em adultos (15-20h).

Resultados de eficácia

Em estudo realizado nos Estados Unidos, avaliando a eficácia de pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril em fase de agudização, 47,7% e 55,8% dos pacientes relataram melhora dos sintomas com meloxicam 7,5 mg e 15 mg, respectivamente. Esta melhora foi semelhante a observada com o comparador ativo (diclofenaco 50 mg, duas vezes ao dia) e superior ao placebo. A redução das pontuações de WOMAC globais foi de aproximadamente 15 e 20 pontos, sendo que o principal componente a contribuir para esta redução foram as pontuações de dor, com redução de 3,5 e 4,5 pontos, para meloxicam 7,5 e 15 mg, respectivamente.

YOCUM D, FLEISCHMANN R, DALGIN P, CALDWELL J, HALL D, ROSZKO P. SAFETY AND EFFICACY OF MELOXICAM IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS. Arch Intern Med 160, 2947-2954, 2000. ISSN.

INDICAÇÕES:

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

CONTRAINDICAÇÕES:

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

Não administrar FLAMATEC a pacientes que tenham apresentado distúrbios como asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não-esteróides.

FLAMATEC não deve ser administrado em casos de úlcera gastrintestinal ativa ou recente/perfuração, Doença Inflamatória Intestinal Ativa (Doença de Chron ou Colite Ulcerativa), sangramento gastrintestinal ativo, sangramento cerebrovascular recente ou estabelecidos distúrbios de sangramento sistêmico. Não deve ser administrado em casos de insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave não-dialisada, insuficiência cardíaca grave não controlada.

Não usar FLAMATEC comprimidos em crianças menores de 12 anos de idade.

Não administrar durante a gravidez ou a lactação.

FLAMATEC é contraindicado para o tratamento de dor peri-operatória após realização de cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.

Em caso de condições hereditárias raras, que podem ser incompatíveis com algum excipiente do produto, o uso do produto é contraindicado.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Generais: 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 gastrintestinal ou sob tratamento com anticoagulantes. Pacientes com sintomas gastrintestinais devem ser monitorados. O tratamento com **FLAMATEC** deve ser interrompido se ocorrer úlcera péptica ou sangramento gastrintestinal.

Da mesma forma que com outros antiinflamatórios não-esteróides, ulceração, perfuração ou sangramento gastrintestinais, potencialmente fatais, podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento em pacientes com ou sem sintomatologia, quer os pacientes tenham ou não antecedentes de distúrbios gastrintestinais graves. Tais conseqüências normalmente são mais graves em pacientes idosos.

Relataram-se muito raramente casos de reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica associados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides. Supõe-se que os pacientes estejam sob maior risco a essas reações no início da terapia, com o início das reações ocorrendo, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. O tratamento com **FLAMATEC** deve ser interrompido ao primeiro sinal de surgimento de erupções cutâneas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Os antiinflamatórios não-esteróides podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. Este risco pode aumentar com o prolongamento da terapêutica. Pacientes com doença cardiovascular ou fatores de risco para doença cardiovascular podem estar sob maior risco.

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, via de regra, retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção da terapia antiinflamatória não-esteróide. Os pacientes sob maior risco de tal reação são os idosos, os que se encontram desidratados, os portadores de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica, doença renal ativa; pacientes sob tratamento concomitante com diuréticos, com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II ou os que se encontram hipovolêmicos devido à intervenção cirúrgica de grande porte. Nesses pacientes é necessário monitorar cuidadosamente o volume urinário e a função renal, ao se iniciar o tratamento. Em casos raros, os antiinflamatórios não-esteróides podem provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Nos pacientes com insuficiência renal grave sob tratamento com hemodiálise, a dose de **FLAMATEC** não deve exceder 7,5 mg ao dia.

Nos pacientes com insuficiência 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 **FLAMATEC** e solicitar os exames apropriados. Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de **FLAMATEC**.

A tolerabilidade ao produto é menor em pacientes 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 frequentemente.

Com o uso de antiinflamatório não-esteróide pode ocorrer indução da retenção de sódio, potássio e água, além de interferência nos efeitos natriuréticos de diuréticos. Como resultado, pode haver precipitação