

Bioflac® meloxicam

FORMA FARMACÊUTICA: Solução Injetável 15 mg

APRESENTAÇÕES: Embalagens contendo 5 ampolas de 1,5 mL.

OUTRAS FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos de 7,5 mg e 15 mg, em embalagens contendo 10 comprimidos.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada ampola de 1,5 mL contém:
meloxicam 15 mg
veículo estéril q.s.p. 1,5 mL
(Veículo estéril: meglumina, glicofuroil, cloreto de sódio, glicina, poloxamer, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

I. AÇÃO DO MEDICAMENTO ou COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **Bioflac®** é um medicamento anti-inflamatório, destinado ao tratamento dos sintomas da artrite reumatoide e das osteoartrites. O tempo médio de início de ação do medicamento é de 80 a 90 minutos.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO ou POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Alívio da dor e diminuição da inflamação devida a doenças das articulações tais como artrite reumatoide e osteoartrite.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO ou QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

O **Bioflac®** não deve ser utilizado em pacientes que tenham apresentado hipersensibilidade (alergia) ao meloxicam ou aos componentes da sua fórmula.

Existe a possibilidade de ocorrer alergia em pessoas que sabidamente têm alergia ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios. 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 anti-inflamatórios não devem usar **Bioflac®**.

O **Bioflac®** não deve ser administrado a pacientes com úlcera gastrintestinal ativa ou recente / perfuração, Doença Inflamatória Intestinal Ativa (Doença de Chron ou Colite Ulcerativa), sangramento gastrintestinal ativo, sangramento cerebro-vascular recente ou estabelecidos distúrbios de sangramento sistêmico. O **Bioflac®** não deve ser administrado em casos de insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave não dialisada, insuficiência cardíaca grave não controlada.

Pacientes tratados com anticoagulantes não devem usar Bioflac® injetável, já que podem ocorrer hematomas intramusculares.

O **Bioflac®** é contraindicado para o tratamento de dor perioperatória após realização de cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.

O **Bioflac® injetável** é contraindicado na faixa etária de **0 a 15 anos de idade**.

Não deve ser utilizado durante a gravidez ou a lactação.

Advertências

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Precauções

Pacientes com antecedentes de doenças do trato gastrintestinal devem ter cuidado ao utilizar o produto. Pacientes com sintomas gastrintestinais devem ser monitorados. O tratamento com **Bioflac®** deve ser interrompido se ocorrer úlcera péptica ou sangramento gastrintestinal.

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios, 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. As consequências destes eventos 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 associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides.

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 **Bioflac®** deve ser interrompido a partir do surgimento das erupções na pele, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de alergia.

Os anti-inflamatórios não tseroides 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 anti-inflamatórios não esteroides. 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 anti-inflamatórios 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 anti-inflamatórios podem provocar doenças nos rins como nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica.

Nos pacientes com insuficiência renal grave em tratamento com hemodilíse, a dose de **Bioflac®** não deve exceder 7,5 mg ao dia. Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios, observaram-se elevações ocasionais de 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, é necessário interromper a administração de **Bioflac®** e solicitar os exames apropriados. Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de **Bioflac®**.

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

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

O meloxicam, assim como outros anti-inflamatórios, pode mascarar os sintomas de doença infecciosa subjacente.

Para interações medicamentosas que requerem atenção particular, veja o item “Interações medicamentosas”.

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.

Gravidez e lactação

O uso de **Bioflac®**, assim como de outros anti-inflamatórios, 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 **Bioflac®**.

No início da gravidez, o uso de **Bioflac®** assim como de outros anti-inflamatórios não esteroides pode comprometer a gestação e tem sido relacionado a aumento do risco de abortos, de malformações cardíacas e abdominais (gastroquise).

Durante o terceiro trimestre da gestação, o uso de **Bioflac®** ou de outros anti-inflamatórios não esteroides pode favorecer a ocorrência no feto de complicações cardíacas, pulmonares e renais, causar possível prolongamento do tempo de sangramento, e inibir as contrações uterinas na mãe, prolongando ou retardando o trabalho de parto.

Embora não haja experiência específica com **Bioflac®**, sabe-se que os anti-inflamatórios não esteroides passam para o leite materno. Desta forma, a administração de **Bioflac®** é contraindicada em mulheres que estão amamentando.

O Bioflac® não deve ser utilizado durante a gravidez e o período de lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas

– *Outros inibidores das prostaglandinas incluindo glicocorticoides e salicilatos (ácido acetilsalicílico):* a administração simultânea de inibidores das prostaglandinas pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais e não é recomendada. O uso concomitante de meloxicam com outros anti-inflamatórios não esteroides não é recomendado.

– *Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS):* aumentam o risco de sangramento gastrintestinal.

– *Lítio:* o uso concomitante com os anti-inflamatórios não esteroides não é recomendado pois pode provocar aumento da concentração de lítio no sangue até níveis tóxicos.

– *Metotrexato:* o uso concomitante com os anti-inflamatórios não esteroides pode provocar aumento da concentração do metotrexato no sangue e por esta razão não é recomendado para os pacientes tratados com altas doses de metotrexato (> 15 mg/semana) e para os pacientes tratados com baixas doses de metotrexato, especialmente naqueles com função renal comprometida.

– *Contracepção:* há relatos de que os anti-inflamatórios diminuem a eficácia do DIU (dispositivo intrauterino).

– *Diuréticos:* o tratamento concomitante com anti-inflamatórios é associado a risco aumentado de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados.

– *Anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, vasodilatadores, diuréticos):* há relatos de diminuição do efeito de anti-hipertensivos no tratamento com anti-inflamatórios.

– *Antagonistas dos receptores de angiotensina II e inibidores da ECA:* o tratamento concomitante com anti-inflamatórios é associado a risco aumentado de insuficiência renal aguda em pacientes com função renal comprometida.

– *Colestiramina:* leva a uma eliminação mais rápida do meloxicam.

– *Ciclosporina:* os anti-inflamatórios podem aumentar a toxicidade causada pela ciclosporina aos rins. A administração concomitante de **Bioflac®** com antiácidos, cimetidina, digoxina ou furosemida não apresentou interação farmacocinética significativa. Não se podem excluir interações com hipoglicemiantes orais. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

4. MODO DE USO ou COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

O **Bioflac®** solução injetável é uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis.

Características organolépticas

O **Bioflac®** solução injetável é de cor amarela.

Dosagem

O **Bioflac®** injetável deve ser administrado na dose de uma ampola ao dia, ou seja, 15 mg/dia, por via intramuscular profunda.

Como a posologia em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecida, o uso da solução injetável deve ser restrita aos adultos.

Administração combinada: dose diária total de meloxicam administrada como comprimido e solução injetável não deve exceder 15 mg.

Como usar

O **Bioflac®** injetável deve ser administrado por via intramuscular profunda. Nunca utilizar a via intravenosa. A administração intramuscular só deve ser utilizada durante os primeiros dias de tratamento. Para a continuidade do tratamento, deve-se optar pela administração oral.

Não se deve misturar **Bioflac®** injetável com outras drogas na mesma seringa devido à possibilidade de incompatibilidade.

A dose de **Bioflac®** para pacientes com insuficiência renal grave em tratamento com hemodilíse não deve ser maior que 7,5 mg.

O **Bioflac®** injetável não deve ser administrado por via intravenosa.

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.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS ou QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Relataram-se os seguintes eventos adversos possivelmente relacionados com a administração de **Bioflac®**.

Frequência ≥ 1/100 a < 1/10

Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça

Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito

Distúrbios gerais e condições no local de administração: endurecimento no local de injeção, dor no local de injeção

Frequência ≥ 1/1.000 a < 1/100

Distúrbios do sangue: anemia

Distúrbios do sistema imunológico: reação de hipersensibilidade imediata (alergia)

Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, sonolência

Distúrbios dos ouvidos e labirinto: vertigem

Distúrbios vasculares: elevação da pressão arterial, rubor facial
Distúrbios gastrintestinais: sangramento gastrintestinal visível ou inaparente, gastrite, estomatite, constipação, flatulência, eructação, Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios do fígado e vias biliares: alteração nos testes de função do fígado (por exemplo, transaminase ou bilirrubina aumentadas)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: inchaço, lesões de pele, coceira

Distúrbios renais e urinários: alteração nos testes de função renal (elevações da creatinina sérica e/ou ureia sérica). Distúrbios da micção, incluindo retenção urinária aguda

Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema (inchaço)

Frequência ≥ 1/10.000 a < 1/1.000

Distúrbios do sangue: contagem sanguínea anormal (incluindo contagem diferencial de leucócitos - células brancas do sangue), leucopenia (diminuição das células brancas), trombocitopenia (diminuição das plaquetas)

A administração concomitante de drogas potencialmente mielotóxicas, em particular metotrexato, parece ser um fator predisponente para o aparecimento de citopenia.

Distúrbios psiquiátricos: alterações do 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 anti-inflamatórios não esteroides

Distúrbios gastrintestinais: úlcera no estômago ou duodeno, colite, esofagite, hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, urticária

Frequência < 1/10.000

Distúrbios gastrintestinais: perfuração gastrintestinal. Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios do fígado e vias biliares: hepatite

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatite bolhosa, eritema multiforme

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda

Frequência não determinada

Distúrbios do sistema imunológico: choque anafilático, reação anafilática, reação anafilatoide (alergia)

Distúrbios psiquiátricos: confusão de consciência, desorientação
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reação de fotossensibilidade (lesões de pele por exposição à luz)

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE ou O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Não existe antídoto específico para meloxicam. Não há quadro clínico típico associado à superdose com meloxicam. Procure assistência médica para tratamento sintomático e de suporte.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO ou ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O meloxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados da classe dos oxicans, que nos estudos farmacológicos em animais apresentou propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. O meloxicam demonstrou potente atividade anti-inflamatória em todos os modelos clássicos de inflamação. Um mecanismo de ação comum para os efeitos acima descritos é a inibição pelo meloxicam da biossíntese das prostaglandinas, conhecidos mediadores da inflamação.

A comparação entre a dose ulcerogênica e a dose anti-inflamatória eficaz, realizada em modelos adjuvantes de artrite em ratos, confirmou uma margem terapêutica superior à dos anti-inflamatórios não esteroides de referência em animais. In vivo, o meloxicam 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 preferencial da COX-2 em relação à COX-1 e acredita-se que a inibição da COX-2 promova os efeitos terapêuticos dos anti-inflamatórios não esteroides, enquanto que a inibição da COX-1 constitucional possa ser responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais.

A inibição preferencial da COX-2 pelo meloxicam foi demonstrada in vitro e ex vivo, em vários testes. No estudo com sangue total humano, o meloxicam demonstrou inibir preferencialmente a COX-2 in vitro. O meloxicam (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 meloxicam não mostraram ter efeito na agregação plaquetária nem no tempo de sangramento ex vivo, enquanto a indometacina, o diclofenaco, o ibuprofeno e o naproxeno inibiram significativamente a agregação plaquetária e prolongaram o sangramento.

Estudos clínicos demonstraram uma incidência menor de eventos adversos gastrintestinais (p. ex. dispepsia, vômitos, náusea e dor abdominal) com meloxicam 7,5 e 15 mg em relação a outros anti-inflamatórios não esteroides.

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 com poder adequado para detectar as diferenças estatísticas na incidência de eventos adversos clinicamente significativos tais como perfuração, obstrução ou sangramento de trato gastrintestinal superior entre o meloxicam e outros anti-inflamatórios não esteroides.

Realizou-se uma análise combinada de 35 estudos clínicos envolvendo pacientes tratados diariamente com meloxicam com indicação para osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. O tempo de exposição ao meloxicam nesses estudos variou de 3 semanas a um ano (a maioria dos pacientes foi incluída em estudos de um mês). A maioria dos estudos permitiu 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 de acordo com uma revisão cega independente. 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).

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

Farmacocinética

O meloxicam é completamente absorvido após administração intramuscular.

A biodisponibilidade relativa em relação à administração por via oral é de quase 100%. Dessa forma, não é necessário ajuste de dose na substituição do tratamento via intramuscular pela via oral.

Medida = **Altura (272 mm) x Comprimento (280 mm)**

Após a administração intramuscular de 15 mg, a concentração plasmática máxima (ao redor de 1,62 µg/mL) é alcançada em aproximadamente 60 minutos.

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 na 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 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 do 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em artigo de revisão das propriedades farmacológicas e clínicas de meloxicam injetável, os autores destacam diversos estudos realizados na Alemanha onde se pode concluir que a administração intramuscular de meloxicam parece ter um início de ação mais rápido que a administração oral em quadros reumáticos inflamatórios agudos (melhora da dor induzida pelos movimentos - 43,5% dos pacientes que tomaram meloxicam IM, na primeira hora, início da ação analgésica – 90% dos pacientes na primeira hora). A tolerabilidade local do meloxicam intramuscular foi boa, tanto em voluntários saudáveis, como em pacientes, em especial pela mensuração da creatinina fosfoquinase (56% dos pacientes com piroxicam 20 mg IM tiveram elevação da enzima, contra nenhuma elevação no grupo a que foi administrado meloxicam 15 mg IM). O meloxicam intramuscular também foi superior a outros anti-inflamatórios injetáveis em relação à tolerabilidade local.

EULLER-ZIEGLER L, VELICITAT P, BLUHMKI E, TUERCK D, SCHEUERER S, COMBE B. MELOXICAM: A REVIEW OF ITS PHARMACOKINETICS, EFFICACY AND TOLERABILITY FOLLOWING INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION. Inflamm Res 50 (Suppl 1), S5-S9, 2001. ISSN .

3. INDICAÇÕES

Tratamento sintomático da artrite reumatoide.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

O **Bioflac**[®] injetável não deve ser administrado à pacientes tratados com anticoagulantes, já que podem ocorrer hematomas intramusculares.

O **Bioflac**[®] não deve ser administrado em casos de úlcera gastrintestinal/perfuração ativa ou recente, Doença Inflamatória Intestinal Ativa (Doença de Chron ou Colite Ulcerativa), sangramento gastrintestinal ativo, sangramento cerebro-vascular recente ou estabelecidos distúrbios de sangramento sistêmico. O **Bioflac**[®] não deve ser administrado em casos de insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave não dialisada, insuficiência cardíaca grave não controlada.

Não administrar Bioflac[®] em crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade.

O **Bioflac**[®] é contraindicado para o tratamento de dor perioperatória após realização de cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.

Não administrar Bioflac[®] durante a gravidez ou lactação.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O **Bioflac**[®] solução injetável deve ser administrado por via intramuscular profunda. Nunca utilizar a via intravenosa. A administração intramuscular só deve ser utilizada durante os primeiros dias de tratamento. Para a continuidade do tratamento, deve-se optar pela administração oral.

Não se deve misturar **Bioflac**[®] injetável com outras drogas na

mesma seringa devido à possibilidade de incompatibilidade.

6. POSOLOGIA

O **Bioflac**[®] injetável deve ser administrado na dose de uma ampola ao dia, ou seja, 15 mg/dia, por via intramuscular profunda. Nunca utilizar a via intravenosa. A administração intramuscular só deve ser utilizada durante os primeiros dias de tratamento. Para a continuidade do tratamento, deve-se optar pela administração oral.

A dose de **Bioflac**[®] para pacientes com insuficiência renal grave em hemodiálise não deve ser maior que 7,5 mg.

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

Como a posologia em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecida, o uso da solução injetável deve ser restrita aos adultos.

Administração combinada: A dose total diária de **Bioflac**[®] administrado como comprimidos e solução injetável não deve exceder 15 mg.

7. ADVERTÊNCIAS

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroides, deve-se ter cautela ao administrar o produto a pacientes com antecedentes de afecções do trato gastrintestinal. Pacientes com sintomas gastrintestinais devem ser monitorados. O tratamento com **Bioflac**[®] deve ser interrompido se ocorrer úlcera péptica ou sangramento gastrintestinal.

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroides, ulceração, perfuração ou 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. As consequências destes eventos normalmente são mais graves em pacientes idosos.

Relatarem-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 anti-inflamatórios não esteroides.

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 **Bioflac**[®] deve ser interrompido ao primeiro sinal de surgimento de erupções cutâneas, lesões na mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Os anti-inflamatórios não esteroides 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 anti-inflamatórios não esteroides. Pacientes com doença cardiovascular ou fatores de risco para doença cardiovascular podem estar sob maior risco.

Os anti-inflamatórios não esteroides inibem a síntese das prostaglandinas renais envolvidas na manutenção da perfusão renal. Nos pacientes que apresentam diminuição do fluxo e do volume sanguíneo renal, a administração de um anti-inflamatório não esteroide pode precipitar a descompensação renal que, no entanto, via de regra, retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção da terapia anti-inflamatória não esteroideal.

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, insuficiência renal ativa, os pacientes em tratamento com diuréticos, com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II ou os que se encontram hipovolêmicos devido a intervenção cirúrgica de grande porte. Nesses pacientes, é necessário monitorar cuidadosamente o volume urinário e a função renal no início do tratamento. Em casos raros, os anti-inflamatórios não esteroides podem provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica. Nos pacientes com insuficiência renal grave e em hemodiálise, a dose de **Bioflac**[®] não deve exceder 7,5 mg ao dia.

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroides, 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, a administração de **Bioflac**[®] deve ser interrompida e os exames apropriados devem ser solicitados.

Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de **Bioflac**[®].

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

Os anti-inflamatórios não esteroides podem causar retenção hídrica, de sódio e de potássio além de interferir no efeito natriurético dos diuréticos. Como resultado, pode ocorrer precipitação ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis. Recomenda-se monitorização clínica dos pacientes sob risco.

O meloxicam, assim como outros anti-inflamatórios não esteroides, pode mascarar os sintomas de doença infecciosa subjacente. Para interações medicamentosas que requeriram atenção particular, veja o item “Interações”.

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.

Gravidez e lactação

O Bioflac[®] é contraindicado 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 gastroquise 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. Foi demonstrado em animais, aumento das perdas de embriões pré e pós implantação e da letalidade embrio-fetal associada à administração de um inibidor da síntese de prostaglandina. Além disso, 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 antiagregante que pode ocorrer com doses muito baixas;

- inibição das contrações uterinas, prolongando ou retardando o trabalho de parto.

Embora não haja experiência específica com meloxicam, sabe-se que os anti-inflamatórios não esteroides passam para o leite materno. Por isso, a administração do medicamento é contraindicada em mulheres lactantes.

O meloxicam está classificado na categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Da mesma forma que com outros anti-inflamatórios não esteroides, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renal, hepática e cardíaca estão alteradas mais frequentemente. Não usar meloxicam solução injetável em crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• *Outros inibidores da síntese de prostaglandinas, incluindo glicocorticoides e salicilatos (ácido acetilsalicílico):* A coadministração de inibidores das prostaglandinas pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais, em razão de sinergismo de ação, e não é recomendada. O uso concomitante de meloxicam com outros anti-inflamatórios não esteroides não é recomendado. A administração concomitante de aspirina (1000 mg três vezes ao dia) em voluntários saudáveis tende a aumentar a AUC (10%) e a C_{max} (24%) de meloxicam. A significância clínica dessa interação é desconhecida.

• *Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS):* Aumentam o risco de sangramento gastrintestinal.

• *Lítio:* Há relatos de que os anti-inflamatórios não esteroides aumentam a concentração plasmática de lítio (devido à diminuição da excreção renal de lítio), que pode atingir níveis tóxicos. Não se recomenda o uso concomitante de lítio e anti-inflamatórios não esteroides. Se esta combinação for necessária, as concentrações plasmáticas de lítio devem ser cuidadosamente monitoradas durante o início, ajuste e interrupção da administração de meloxicam.

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

• *Contraceção:* Embora ainda seja necessária confirmação, há relatos de que os anti-inflamatórios não esteroides diminuem a eficácia do DIU (dispositivo intrauterino).

• *Diuréticos:* O tratamento com anti-inflamatórios não esteroides está associado a risco potencial de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados. Em caso de prescrição concomitante de meloxicam e diuréticos, deve-se assegurar a hidratação adequada do paciente e controle da função renal antes do início do tratamento.
• *Anti-hipertensivos (beta-bloqueadores, inibidores da ECA, vasodilatadores, diuréticos):* Há relatos de diminuição do efeito hipotensor de certos anti-hipertensivos no tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, devido à inibição das prostaglandinas vasodilatadoras.

• *Anti-inflamatórios não esteroides 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.

• *Colestiramina* liga-se ao meloxicam no trato gastrintestinal, levando à eliminação mais rápida do meloxicam.

• *Ciclosporina:* Os anti-inflamatórios não esteroides podem aumentar a nefrototoxicidade da ciclosporina através de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais. Durante tratamento

combinado, deve-se monitorar 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 antiácido, cimetidina, digoxina ou furosemida não revelou interação farmacocinética significativa. Não se podem excluir interações com hipoglicemiantes orais.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Relatarem-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

Distúrbios gerais e condições no local de administração: endurecimento no local de injeção, dor no local de injeção

Frequência ≥ 1/1.000 a < 1/100

Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático: anemia

Distúrbios do sistema imunológico: outra 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 oculta ou macroscópica, gastrite, estomatite, constipação, flatulência, eructação. Hemorragia gastrintestinal, ulceração ou perfuração podem ser fatais

Distúrbios hepatobiliares: testes anormais da função hepática (por exemplo, transaminase ou bilirrubina aumentadas)

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: angioedema, erupção cutânea, prurido

Distúrbios renais e urinários: testes anormais da função renal (elevações da creatinina sérica e/ou ureia 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 anti-inflamatórios não esteroides

Distúrbios gastrintestinais: úlcera gastroduodenal, colite, esofagite. Hemorragia 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. Hemorragia 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: choque anafilático, reação anafilática, reação anafilatoide

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: reação de fotossensibilidade

11. SUPERDOSE

Em caso de superdose, devem-se tomar as medidas-padrão de suporte geral.

Desconhece-se um antídoto específico para meloxicam. Demonstrou-se em estudo clínico que a colestiramina acelera a eliminação de meloxicam.

12. ARMAZENAGEM

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide rótulo/caixa

MS Nº 1.0298.0289

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA - Prod. Quim. Farm. Ltda. Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP CNPJ nº 44.734.671/0001-51 Indústria Brasileira

Comercializado por:

SUPERA FARMA LABORATÓRIOS

Av. das Nações Unidas, 22.532 - Bloco 1

São Paulo-SP

CNPJ nº 43.312.503/0001-05

Indústria Brasileira

SAC
supera.atende@superafarma.com.br
0800-708-1818

Cód. 22.1403 - IV / 11

Medida = **Altura (272 mm) x Comprimento (280 mm)**