

# NEMDOL® FLEX MELOXICAM PRIDINOL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido contiene:

Meloxicam.....	15 mg
Pridinol mesilato.....	4 mg
Citrato de sodio anhidro, crospovidona, lactosa, povidona, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, sílice coloidal y estearato de magnesio.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antirreumático, antiinflamatorio y analgésico. Miorrelajante.

## INDICACIONES

Tratamiento sintomático de afecciones que cursan con dolor y/o inflamación acompañados de contractura muscular: lumbalgia, lumbociatalgia, dolor postraumático, enfermedades musculoesqueléticas agudas y crónicas, reumatismo articular y extraarticular (osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, periartitis, tendinitis, bursitis).

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Acción Farmacológica

El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide con acción antiinflamatoria, antiinflamatoria y analgésica.

El meloxicam inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas (mediadores de la inflamación) de una manera más potente en el sitio de la inflamación que en la mucosa gastrointestinal o los riñones, donde aquellas ejercen funciones protectoras. Esto se debe a una inhibición preferencial/selectiva de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la zona inflamada, respecto de la COX-1.

La acción preferencial/selectiva sobre la COX-2 del meloxicam ha sido confirmada en diversos sistemas. Dos ensayos a gran escala compararon 7,5 mg/día de meloxicam, la dosis usual inicial recomendada para el tratamiento de la osteoartritis, con 100 mg de diclofenac (comprimidos de liberación prolongada) y 20 mg de piroxicam diariamente. Ambos ensayos fueron realizados acorde a un diseño doble ciego, prospectivo, randomizado, de grupos paralelos, en pacientes con osteoartritis con edad promedio de 62 años. Estos estudios demostraron menores efectos adversos gastrointestinales como dispepsia, dolor abdominal, náuseas y vómitos en el grupo que recibió meloxicam.

El pridinol es un miorrelajante de acción central y periférica, útil en el tratamiento sintomático de los espasmos musculares. Su acción central parece depender del antagonismo de receptores muscarínicos M2 subcorticales. Resultados experimentales sugieren que el pridinol posee además actividad antiinflamatoria. El pridinol es eficaz en el alivio sintomático de patologías dolorosas con o sin componente inflamatorio que cursan con contractura muscular, particularmente lumbalgias y lumbociatalgias.

### Farmacocinética

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta del meloxicam administrado por vía oral es del 89 %. Luego de dosis intravenosas únicas, la farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango de 5 a 60 mg. Luego de dosis orales múltiples, la farmacocinética del meloxicam es proporcional a la dosis en el rango de 7,5 a 15 mg. La C<sub>max</sub> promedio se alcanzó dentro de las 4 a 5 horas luego de la ingestión del comprimido de 7,5 mg en ayunas, lo que indica una absorción prolongada. La velocidad o el grado de absorción no fue afectado por la administración de dosis múltiples, sugiriendo una farmacocinética lineal. Con la administración de dosis múltiples, se alcanzó el estado estacionario al quinto día. Ocurre un segundo pico de concentración de meloxicam alrededor de 12 a 14 horas luego de la dosis, lo que sugiere la existencia de recirculación gastrointestinal.

#### Efectos de los alimentos y antiácidos

La administración de cápsulas de meloxicam luego de una comida con alto contenido de grasas (75 g de grasa) dio como resultado un aumento de la C<sub>max</sub> promedio de un 22 % aproximadamente, mientras que el grado de absorción (AUC) no cambió. En comparación, el AUC y la C<sub>max</sub> de una suspensión de meloxicam no fueron afectados luego de una comida grasa similar, mientras que los valores promedio de T<sub>max</sub> aumentaron a aproximadamente 7 horas. No se detectó interacción farmacocinética con la administración concomitante de antiácidos.

#### Distribución

El volumen de distribución medio (V<sub>ss</sub>) del meloxicam es de aproximadamente 10 l. El meloxicam está unido en aproximadamente un 99,4 % a las proteínas plasmáticas humanas (principalmente la albúmina) dentro del rango de dosis terapéuticas. La fracción unida a proteínas es independiente de la concentración de la droga dentro del rango de concentraciones clínicamente relevantes, pero disminuye a alrededor del 99 % en pacientes con enfermedad renal. La penetración del meloxicam dentro de los glóbulos rojos humanos luego de la administración oral es de menos del 10 %. Luego de una dosis radiomarcada, más del 90 % de la radiactividad detectada en el plasma fue meloxicam inalterado.

Las concentraciones de meloxicam en el líquido sinovial luego de una dosis oral única oscilan entre 40 a 50 % de las plasmáticas. La fracción libre en el líquido sinovial es 2,5 veces más elevada que en el plasma, debido al menor contenido de albúmina del líquido sinovial. El significado de esta penetración se desconoce.

#### Metabolismo

El meloxicam es metabolizado en forma prácticamente completa a cuatro metabolitos farmacológicamente inactivos. El principal metabolito, 5'-carboxi meloxicam (60 % de la dosis), a partir del metabolismo mediado por el citocromo P450 se forma por la oxidación de un metabolito intermediario, 5'-hidroximetil meloxi-

cam, el cual es también excretado en menor medida (9 % de la dosis). Los estudios *in vitro* indican que el citocromo P450 2C9 juega un papel importante en esta vía metabólica, con una contribución menor de la isoenzima CYP 3A4. La actividad de peroxidasa del paciente es probablemente responsable de los otros dos metabolitos que dan cuenta de 16 y 4 % de la dosis. El pridinol se metaboliza principalmente por hidroxilación; además se forman pequeñas cantidades de derivados fenólicos.

#### Excreción

La excreción del meloxicam es predominantemente en la forma de metabolitos y ocurre en igual medida en la orina y las heces. Sólo trazas del compuesto madre sin cambios son excretadas en la orina (0,2 %) y las heces (1,6 %). El grado de excreción urinaria fue confirmado para dosis múltiples no marcadas de 7,5 mg; 0,5; 6 y 13 % de la dosis se encontraron en la orina en forma de meloxicam y los metabolitos 5'-hidroximetil y 5'-carboxi, respectivamente. Hay secreción biliar y/o enteral significativa de la droga. Esto se demostró cuando la administración oral de colestiramina luego de una dosis IV única de meloxicam redujo el AUC del meloxicam un 50 %.

La vida media de eliminación promedio (t<sub>1/2</sub>) oscila entre 15 y 20 horas. La vida media de eliminación es constante dentro del rango de dosis, lo que indica metabolismo lineal dentro del rango de dosis terapéuticas. La depuración plasmática oscila entre 7 y 9 ml/min. La farmacocinética del meloxicam no se afecta en caso de insuficiencia hepática o renal leve a moderada.

No se ha estudiado la farmacocinética del mesilato de pridinol en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se aconseja el uso de NEMDOL® FLEX en estos pacientes.

#### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis diaria recomendada de NEMDOL® FLEX es de 1 comprimido por día. No se aconseja superar esta dosis.

Dado que no se ha establecido una dosis para niños, la administración de NEMDOL® FLEX debe restringirse a adultos y mayores de 15 años.

Los comprimidos de NEMDOL® FLEX deben ser ingeridos con agua u otros líquidos azules, durante o después de las comidas.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. NEMDOL® FLEX está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria luego de la administración de ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros antiinflamatorios no esteroideos.

Úlcera gastroduodenal activa.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa.

Hemorragias digestivas, cerebrales o de otra naturaleza.

Niños y adolescentes menores de 15 años.

Embarazo.

Lactancia.

#### ADVERTENCIAS

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos, NEMDOL® FLEX debe indicarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades del tracto gastrointestinal superior y en pacientes que reciben anticoagulantes.

Los pacientes que presentan síntomas gastrointestinales deben ser controlados periódicamente.

La administración de NEMDOL® FLEX debe suspenderse en caso de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos pueden presentarse, en cualquier momento, sangrado gastrointestinal, ulceraciones o perforaciones con o sin síntomas previos o antecedentes de eventos gastrointestinales serios.

Las consecuencias de estos eventos son, generalmente, más serias en los gerontes.

Deben controlarse especialmente los pacientes que presenten efectos adversos a nivel mucocutáneo, considerándose en estos casos la posibilidad de discontinuar el tratamiento con NEMDOL® FLEX.

Como es el caso con otros antimuscarínicos de acción central, el pridinol puede causar somnolencia. Por lo tanto, las personas que conducen vehículos u operan cualquier maquinaria potencialmente peligrosa deben ser advertidos. Debido a que el pridinol, uno de los componentes activos del producto, tiene acción sobre el sistema nervioso central, se aconseja evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

#### PRECAUCIONES

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de prostaglandinas que participan en la regulación de la irrigación renal. En pacientes con disminución de la perfusión renal, la administración de estos fármacos puede precipitar una descompensación renal que generalmente revierte al suspender el tratamiento. Los pacientes más expuestos a este efecto son aquellos que presentan deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico (u otras enfermedades renales evidentes); los pacientes tratados con diuréticos o bien aquellos que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores con hipovolemia subsiguiente.

En estos pacientes debe controlarse el volumen de la diuresis y la función renal al iniciar el tratamiento.

En casos excepcionales, los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar nefritis intersticial, glomerulonefritis y necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

Al igual que durante el tratamiento con otros antiinflamatorios no



# BETA

TECNOLOGIA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio

de Salud. Certificado Nº 53.666.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

2515663-b

esteroides, se han observado ocasionalmente elevaciones de los niveles plasmáticos de transaminasas u otros parámetros de la función hepática.

En la mayoría de los casos se ha tratado de elevaciones pequeñas (sobre los niveles normales) y transitorias. Si éstas son significativas o persisten, el tratamiento con NEMDOL® FLEX debe ser suspendido y deben efectuarse las pruebas correspondientes.

Los pacientes debilitados pueden tolerar menos estos efectos adversos y deberán ser controlados especialmente. Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides se deberán tomar precauciones durante el tratamiento en caso de pacientes gerontes, dado que en ellos se presenta con mayor frecuencia una disminución de la función renal, hepática o cardíaca.

Al igual que con los otros antiinflamatorios no esteroides, el meloxicam debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial, dado que puede inducir retención hidrosalina y modificar el efecto de los diuréticos.

Como con otros anticolinérgicos, se aconseja precaución cuando se administra pridinol a pacientes con glaucoma, epilepsia, arritmias cardíacas o hipertrofia de próstata.

#### Interacciones medicamentosas

**Coadministración de otros antiinflamatorios no esteroides incluyendo ácido acetilsalicílico:** aumento del riesgo de úlceras gastrointestinales y sangrado a través de una acción sinérgica.

**Anticoagulantes orales, ticlopidina, heparina (administración sistémica), trombolíticos:** aumento del riesgo de sangrado. Si la coadministración es inevitable se deberá efectuar un control estricto del efecto de los anticoagulantes. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes la inyección intramuscular de meloxicam puede ocasionar hematomas.

**Litio:** los antiinflamatorios no esteroides aumentan los niveles plasmáticos de litio. Por ello se recomienda el control de los niveles plasmáticos de litio al comenzar, modificar o suspender la administración de NEMDOL® FLEX.

**Metotrexato:** al igual que otros antiinflamatorios no esteroides, el meloxicam puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato. En este caso debe efectuarse un estricto control del hemograma.

**Dispositivos intrauterinos:** se ha informado que los antiinflamatorios no esteroides pueden disminuir su eficacia.

**Diuréticos:** el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides se asocia con un riesgo potencial de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados.

Los pacientes tratados simultáneamente con NEMDOL® FLEX y diuréticos deben estar adecuadamente hidratados y deben controlarse los parámetros de función renal previo a iniciar el tratamiento.

**Antihipertensivos (por ejemplo, bloqueantes beta, inhibidores de la ECA, vasodilatadores, diuréticos):** se ha informado una disminución del efecto antihipertensivo por la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras asociada con la acción del antiinflamatorio no esteroideo.

**Tioridazina:** se han comunicado cambios en los niveles séricos con la administración conjunta con pridinol.

**Otros:** la colestiramina se une al meloxicam en el tracto gastrointestinal llevando a una más rápida eliminación de este último.

La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede estar aumentada durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides por medio del efecto sobre las prostaglandinas renales. En caso de tratamiento conjunto se aconseja controlar el funcionamiento renal.

No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes en el caso de la administración concomitante de meloxicam con antiácidos, cimetidina, digoxina y furosemida.

No se excluyen posibles interacciones con antihipertensivos orales. El meloxicam se elimina casi totalmente por metabolismo hepático, del cual las 2/3 partes está mediado por el citocromo P450 y 1/3 por otras vías. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con drogas que inhiban o sean metabolizadas por este sistema.

Ha ocurrido el denominado síndrome colinérgico central cuando se administran anticolinérgicos de acción central junto con drogas que tienen efectos anticolinérgicos secundarios, tales como algunos analgésicos narcóticos como la meperidina, fenotiazinas y otros antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, algunos antiarrítmicos como las sales de quinidina y los antihistamínicos. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se administran estas drogas conjuntamente con NEMDOL® FLEX.

#### Embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados, bien controlados, en mujeres embarazadas o amamantando. NEMDOL® FLEX no debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia.

#### Empleo en insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado la farmacocinética del mesilato de pridinol, uno de los componentes de NEMDOL® FLEX, en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se aconseja el uso del producto en pacientes con este tipo de afecciones.

#### REACCIONES ADVERSAS

El pridinol es generalmente bien tolerado. Debido a su efecto anticolinérgico, puede ocasionar sequedad de boca, visión borrosa, somnolencia, euforia o desorientación, retención urinaria, hipotensión ortostática, constipación, agitación o trastornos del comportamiento, sobre todo con dosis elevadas.

Se han informado los siguientes efectos adversos, potencialmente relacionados con la administración de meloxicam:

#### Gastrointestinales

En ocasiones: dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea.

Raras veces: alteración transitoria de los marcadores de funcionamiento hepático (por ejemplo, transaminasas, bilirrubina), eructos, esofagitis, úlcera gastroduodenal, sangrado gastrointestinal oculto o macroscópico.

En casos aislados (frecuencia menor de 0,1 %): perforación gastrointestinal, colitis, hepatitis y gastritis.

#### Hematológicas

En ocasiones: anemia.

Raras veces: alteraciones en el recuento globular, incluyendo leucopenia y trombocitopenia.

La administración concomitante de un fármaco potencialmente mielotóxico, por ejemplo metotrexato, puede predisponer al inicio de una citopenia.

#### Dermatológicas

En ocasiones: exantema y prurito.

Raras veces: estomatitis, urticaria.

En casos aislados (frecuencia menor de 0,1 %): reacciones de fotosensibilización. Más raramente pueden presentarse reacciones ampollares, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

#### Aparato respiratorio

En casos aislados: se ha informado la ocurrencia de crisis asmáticas en algunos pacientes luego de la administración de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios incluyendo el meloxicam.

#### Sistema nervioso central

En ocasiones: mareos y cefalea.

Raras veces: vértigo, zumbidos, somnolencia.

En casos aislados (frecuencia menor de 0,1%): confusión, alteración del humor y desorientación.

#### Cardiovasculares

En ocasiones: edema.

Raras veces: palpitaciones, rubor facial, aumento de la presión arterial.

#### Genitourinarias

Raras veces: alteraciones en los parámetros de funcionamiento renal (aumento de los niveles plasmáticos de creatinina y/o urea). En casos aislados (frecuencia menor de 0,1 %): insuficiencia renal aguda.

#### Ojos

En casos aislados (frecuencia menor de 0,1 %): conjuntivitis, trastornos visuales incluyendo visión borrosa.

#### Reacciones de hipersensibilidad

En casos aislados (frecuencia menor de 0,1 %): angioedema con reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilácticas.

#### SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia con sobredosis de NEMDOL® FLEX. Debido al efecto antimuscarínico central del pridinol, podrían esperarse manifestaciones del síndrome colinérgico central. El tratamiento se basa en medidas sintomáticas y generales de apoyo. Debe evitarse el uso de fenotiazinas.

La experiencia con sobredosis de meloxicam es limitada. Se han informado cuatro casos que tomaron entre 6 y 11 veces la dosis máxima recomendada; todos se recuperaron. Se sabe que la colestiramina acelera la depuración del meloxicam.

Los síntomas luego de una sobredosis aguda de AINEs se limitan por lo general a letargo, sopor, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, los cuales son generalmente reversibles con tratamiento de sostén. Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal. La intoxicación severa puede dar como resultado hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Se han informado reacciones anafilácticas con la ingestión de AINEs.

#### Tratamiento de la sobredosificación

En caso de sobredosificación han de aplicarse las medidas de soporte general. No existe antídoto específico.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la colestiramina puede acelerar la eliminación del meloxicam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

Envases con 10 y 20 comprimidos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 03.07.