PIROXICAM

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Cápsula Dura

20mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

piroxicam
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura.
Embalagens contendo 10 ou 15 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura contém:
piroxicam.....20mg
excipientes q.s.p.....1cápsula dura
(amido, celulose microcristalina, lactose e estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O piroxicam cápsula dura é um Anti-Inflamatório Não Esteroide (AINE), indicado para uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, tais como: Artrite Reumatoide, osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa), espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dor pós-operatória e pós-traumática e para o tratamento da dismenorreia primária em pacientes maiores de 12 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O piroxicam foi comparado ao naproxeno no tratamento de Artrite Reumatoide. Melhora significativa foi observada no final do tratamento com cada droga, contudo piroxicam foi significativamente mais eficaz do que o naproxeno em diminuir a duração da rigidez matinal.

Pacientes com dismenorreia primária foram incluídas em um estudo para avaliar a eficácia de piroxicam na cólica menstrual e sintomas associados. O piroxicam proporcionou um alívio significativo da dor menstrual e reduziu a necessidade de paracetamol como analgésico complementar. O fármaco foi bem tolerado e não apresentou diferença com o grupo placebo em relação a eventos adversos.

Em 2 estudos paralelos, piroxicam foi considerado bem tolerado e significativamente mais eficaz do que placebo no alívio da dor moderada a grave, inchaço e limitação de movimentos resultantes de lesões musculoesqueléticas agudas. A eficácia e tolerância de piroxicam foram comparadas a indometacina e naproxeno e em todos os grupos de tratamento, a dor espontânea, dor ao movimento e inchaço das articulações foram significativamente reduzidas em até três dias após o início do tratamento. A avaliação geral da eficácia foi excelente ou boa em mais de 80% dos pacientes. O piroxicam foi significativamente melhor tolerado pelos pacientes.

O piroxicam foi comparado ao paracetamol e placebo no alívio da dor pós-operatória dentária. O piroxicam apresentou mais alívio da dor do que placebo e não apresentou diferença significativa em relação ao paracetamol na eficácia analgésica.

Pacientes com artrite gotosa aguda foram tratados com piroxicam em um estudo multicêntrico. O alívio da dor foi perceptível dentro de 4 horas após a primeira dose e posteriormente, com o alívio precoce de outros sintomas associados com a artrite gotosa aguda. O piroxicam foi bem tolerado e foi altamente eficaz e seguro no tratamento de gota aguda.

Um estudo multicêntrico, não comparativo foi realizado por 156 médicos em 8 países europeus para avaliar a eficácia e tolerância de piroxicam no tratamento da osteoartrose. Na avaliação global, os investigadores avaliaram a eficácia do piroxicam moderada em 82% dos pacientes enquanto a tolerância foi considerada excelente ou boa em 92% dos casos. Os dados mostram que piroxicam é eficaz e proporciona tolerância muito favorável no tratamento da osteoartrite.

Referências

1. Fenton SF, Et al: A double- blind, crossover, multicenter study of piroxicam and naproxen in rheumatoid arthritis. Curr Ther Res 1988; 44:1058-1070.
2. Saltveit T: Piroxicam in primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 64:635-637, 1985.
3. Heere LP: Piroxicam in acute musculoskeletal disorders and sports injuries. Am J Med 1988 May 20; 84(5A):50-5.
4. Melzack R, Et al: Piroxicam versus acetaminophen and placebo for the relief of postoperative dental pain. Current Therapeutic Research, 1985, 37:1134-4.
5. Murphy JE: Piroxicam in the treatment of acute gout: A multicenter open study in general practice. J Int Med Res, 1979, 7: 507.
6. Dessaim P, Et al: Piroxicam in the treatment of osteoarthrosis: A multicenter study in general practice involving 1218 patients. J Int Med Res, 1979, 7: 335.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
O piroxicam é um agente Anti-Inflamatório Não Esteroide que possui também propriedades analgésicas e antipiréticas. Edema, eritema, proliferação tecidual, febre e dor podem ser inibidos em animais de laboratório pela administração de piroxicam. É eficaz independentemente da etiologia da inflamação. Embora o mecanismo de ação de piroxicam não seja totalmente conhecido, estudos isolados in vitro e in vivo mostraram que piroxicam interage em várias etapas da resposta imune e da inflamação através da:

- inibição da síntese de prostanoides, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima cicloxigenase;
- inibição da agregação dos neutrófilos;
- inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição da liberação de enzimas lisossomais de leucócitos estimulados;
- inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo;
- redução da produção do fator reumatoide sistêmico e do fluido sinovial em pacientes com Artrite Reumatoide soro-positiva.

Ficou estabelecido que piroxicam não atua pela estimulação do eixo hipófise-adrenal. Estudos in vitro nãorevelaram qualquer efeito negativo sobre o metabolismo cartilaginoso.

Em estudos clínicos, piroxicam mostrou-se eficaz como analgésico em dores de várias etiologias (pós-trauma, pós-episiotomia e pós-operatório).

O início da analgesia é imediato.

Em dismenorreia primária, os níveis aumentados de prostaglandinas endometriais causam hipercontratilidade uterina, resultando em isquemia uterina e consequente dor. O piroxicam, como um potente inibidor da síntese das prostaglandinas, demonstrou reduzir esta hipercontratilidade uterina e ser eficaz no tratamento da dismenorreia primária.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção e distribuição
O piroxicam é bem absorvido após a administração oral ou retal. Com a ingestão de alimentos, há uma leve diminuição na velocidade da absorção, porém não atinge a extensão da mesma. Concentrações plasmáticas estáveis são mantidas durante o dia com apenas uma administração diária. Tratamento contínuo com 20mg/dia, durante um ano, produz níveis sanguíneos similares aos observados depois de alcançado o steady state.

As concentrações plasmáticas do fármaco são proporcionais nas doses de 10mg e 20mg e geralmente alcançam o pico dentro de 3 a 5 horas após a administração. A dose única de 20mg geralmente produz níveis de pico plasmático de piroxicam de 1,5 a 2mcg/mL, enquanto que a concentração plasmática máxima do fármaco, após ingestão diária contínua de 20mg de piroxicam, usualmente se estabiliza entre 3 e 8mcg/mL. A maioria dos pacientes alcançam o steady state dos níveis plasmáticos dentro de 7 a 12 dias.

O tratamento com dose de ataque de 40mg/dia nos primeiros 2 dias, seguida de 20mg/dia nos dias subsequentes, permite uma alta porcentagem de alcance (aproximadamente 76%) dos níveis de steady state imediatamente após a segunda dose. Os níveis de steady state, a área sob a curva e a meia-vida de eliminação são similares aos obtidos após administração de 20mg diários.

O estudo comparativo da biodisponibilidade de doses múltiplas de piroxicam nas formas cápsulas e solução para uso intramuscular mostrou que, após a administração intramuscular de piroxicam, o nível plasmático foi significantemente maior do que os obtidos com ingestão de cápsula durante os 45 minutos após a administração no primeiro dia, durante os 30 minutos no segundo dia e os 15 minutos no sétimo dia. As duas formulações são bioequivalentes.

Um estudo comparativo da farmacocinética e biodisponibilidade de doses múltiplas de piroxicam, nas formas de comprimidos orodispersíveis e cápsulas, mostrou que após administração de doses únicas diárias durante 14 dias, os perfis dos tempos das concentrações plasmáticas médias de piroxicam para as duas formas farmacêuticas estudadas foram praticamente sobreponíveis. Não houve diferenças significantes

entre os valores médios de $C_{máx}$, $C_{mín}$, $T_{1/2}$ e $T_{máx}$ no steady state. Este estudo concluiu que piroxicam comprimidos orodispersíveis é bioequivalente a cápsulas duras quando administrado em doses únicas diárias. Estudos de doses únicas demonstraram bioequivalência quando os comprimidos orodispersíveis são administrados com ou sem água.

Metabolismo e eliminação
O piroxicam é extensamente metabolizado, sendo que menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada na urina e nas fezes. O metabolismo do piroxicam é predominantemente mediado via citocromo P450 CYP2C9 no fígado. Uma importante via metabólica é a hidroxilação do anel piridil do piroxicam, seguida por conjugação com ácido glicurônico e eliminação urinária. O tempo de meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas no homem.

O piroxicam deve ser administrado com cautela a pacientes com conhecida ou suspeita de metabolizadores fracos CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do clearance metabólico (vide o item 5. Advertências e precauções – Metabolizadores fracos dos substratos CYP2C9).

Farmacogenética
A atividade de CYP2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos como os polimorfismos CYP2C9*2 e CYP2C9*3. Dados limitados de dois relatórios publicados mostraram que os pacientes com genótipos CYP2C9*1/*2 heterozigótico (n=9), CYP2C9*1/*3 heterozigótico (n=9) e CYP2C9*3/*3 homozigótico (n=1) mostraram níveis sistêmicos de piroxicam 1,7; 1,7 e 5,3 mais altos, respectivamente, que os pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17, genótipo metabolizador normal) após a administração de uma dose oral única. Os valores médios da meia-vida de eliminação de piroxicam dos pacientes com genótipos CYP2C9*1/*3(n=9) e CYP2C9*3/*3 (n=1) foram 1,7 e 8,8 vezes maiores que dos pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17).
Estima-se que a frequência do genótipo homozigótico *3/*3 seja de 0% a 5,7% em vários grupos étnicos.

Dados de Segurança Pré-clínicos
Estudos de toxicidade subagudos e crônicos foram realizados com ratos, camundongos, cães e macacos, usando doses que variavam de 0,3mg/kg/dia a 25mg/kg/dia. A última dose é aproximadamente 90 vezes a dose recomendada para humanos. A única patologia observada foi caracteristicamente associada com a toxicidade em animais por AINEs; isto é, necrose papilar renal e lesão gastrintestinal. No que diz respeito a essas últimas, os macacos mostraram-se os mais resistentes para tais efeitos, enquanto os cães, os mais sensíveis.

4 - CONTRAINDICAÇÕES
O piroxicam é contraindicado nos seguintes casos:
- pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrintestinais.
- pacientes com úlcera péptica ativa.
- pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piroxicam ou a outros componentes da fórmula. Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs. O piroxicam não pode ser administrado a pacientes que desenvolveram os sintomas de asma, pólipo nasal, angioedema ou urticária, induzidos pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- no tratamento da dor no perioperatório de Cirurgia para Revascularização do Miocárdio (CRM).
- pacientes com insuficiência renal e hepática grave.
- pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Deve-se evitar o uso concomitante de piroxicam com AINEs sistêmicos não ácido acetilsalicílico, incluindo os inibidores da cicloxigenase - 2 (COX-2). O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras e sangramento gastrintestinais.

Efeitos cardiovasculares

Os AINEs podem causar o aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. O aumento relativo deste risco parece ser semelhante naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV. Contudo, pacientes com doença CV conhecida ou fatores de risco CV podem estar sob risco maior em termos de incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. A fim de minimizar o risco potencial de eventos adversos CV em pacientes tratados com piroxicam, deve-se utilizar a menor dose eficaz e o tratamento deve ser feito no menor tempo possível. Médicos e pacientes devem permanecer em alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados dos sinais e/ou sintomas da toxicidade CV grave e da conduta caso ocorram (vide item 4. Contraindicações).

Hipertensão
Assim como todos os AINEs, piroxicam pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, ambos podendo contribuir para o aumento da incidência de eventos CV. Os AINEs, incluindo piroxicam, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada durante o início do tratamento e durante todo o curso do tratamento com piroxicam.

Retenção de líquido e edema
Assim como com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, foi observada retenção de líquido e edema em alguns pacientes recebendo AINEs, incluindo piroxicam. Portanto o piroxicam deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e outras condições que predisponham, ou piorem pela retenção de líquidos. Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos gastrintestinais (GI)
Os AINEs, incluindo piroxicam, podem causar reações adversas gastrintestinais graves (GI) incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal. A administração de doses superiores a 20mg por dia leva a um aumento do risco de efeitos colaterais gastrintestinais. Evidências de estudos observacionais sugerem que piroxicam pode estar associado com alto risco de toxicidade gastrintestinal grave, em relação a outros AINEs. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal durante o tratamento com piroxicam, o uso do medicamento deve ser interrompido. Os pacientes com maior risco de desenvolverem este tipo de complicação gastrintestinal com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes utilizando concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetários (como o ácido acetilsalicílico), Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina, pacientes que ingiram álcool ou pacientes com história anterior ou ativa de doença gastrintestinal, como ulceração, sangramento gastrintestinal ou condições inflamatórias. Portanto, piroxicam deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (vide item 4. Contraindicações e item 8. Posologia e modo de usar).

Efeitos renais
Em raros casos os AINEs podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e Síndrome Nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas renais que servem para manter a perfusão renal em pacientes com fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo diminuídos. Nesses, a administração de AINEs pode precipitar descompensação renal evidente que é tipicamente seguida de recuperação para o estado de pré-tratamento após descontinuação da terapia com AINE. Pacientes sob maiores riscos são aqueles com Insuficiência Cardíaca Congestiva, cirrose hepática, Síndrome Nefrótica e doença renal aparente. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados enquanto estiverem sendo tratados com AINEs.

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com piroxicam em pacientes com desidratação grave. Também se deve ter cautela em pacientes com disfunção renal (vide item 4. Contraindicações).

Devido à extensa excreção renal e biotransformação do piroxicam, a menor dose de piroxicam deve ser considerada em pacientes com comprometimento da função renal e devem ser cuidadosamente monitoradas (vide item 3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas e item 4. Contraindicações).

Efeitos hepáticos

O piroxicam pode causar hepatite fatal e icterícia. Apesar de tais reações serem raras, se testes anormais de função hepática persistirem ou piorarem, se sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática surgirem, ou se manifestações sistêmicas ocorrerem (ex.: eosinofilia, rash cutâneo, etc.), o uso de piroxicam deverá ser descontinuado.

Reações cutâneas
Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo piroxicam, reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome de DRESS), dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Os pacientes parecem estar sob maior risco de desenvolverem estas reações no início do tratamento; o início da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O piroxicam deve ser descontinuado ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesão da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Foram relatados casos de erupção medicamentosa fixa (FDE) com piroxicam. O piroxicam não deve ser reintroduzido em pacientes com história de FDE relacionada ao piroxicam. Pode ocorrer reatividade cruzada potencial com outros oxicams (vide item 9. Reações Adversas).

Efeitos oftalmológicos
Devido aos relatos de alterações oculares encontradas com AINEs, é recomendado que pacientes que desenvolvem queixas visuais durante o tratamento com piroxicam, façam avaliação oftalmológica.

Metabolizadores lentos dos substratos CYP2C9
Pacientes comprovadamente ou suspeitos de serem metabolizadores lentos de CYP2C9 com base em história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9 devem receber piroxicam com cautela, pois tais pacientes podem ter níveis plasmáticos anormalmente altos devido ao menor clearance metabólico (vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas – Farmacogenética).

Uso com anticoagulantes orais
O uso concomitante de AINEs, incluindo piroxicam, com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento gastrintestinal e não gastrintestinal e, deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (ex.: apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide item 6. Interações medicamentosas).

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade
Baseado no mecanismo de ação, o uso de AINEs, incluindo piroxicam, pode atrasar ou prevenir a ruptura de folículos ovarianos, a qual tem sido associada com infertilidade reversível em algumas mulheres. A descontinuação do uso de AINEs, incluindo piroxicam em mulheres com dificuldades de engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade deve ser considerada.

Gravidez
Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em testes com animais, o uso de piroxicam durante a gravidez não é recomendado. O piroxicam inibe a síntese e liberação das prostaglandinas através de uma inibição reversível da enzima cicloxigenase. Este efeito, assim como ocorre com outros AINEs, foi associado a uma incidência maior de distocia e prolongamento do trabalho de parto em animais quando o fármaco é administrado até o final da gravidez. AINEs também podem induzir ao fechamento prematuro do ducto arterioso em crianças. Portanto, o piroxicam deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Inibição da Síntese de Prostaglandina pode adversamente afetar a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após o uso de inibidores de síntese de prostaglandina no início da gravidez. Em animais, a administração dos Inibidores de Síntese de Prostaglandina mostrou um aumento das perdas pré e pós-implantação.

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrâmnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis após a descontinuação. As mulheres grávidas utilizando piroxicam devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

Primeiro e segundo trimestre de gravidez: **o piroxicam é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Terceiro trimestre de gravidez: **o piroxicam é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Lactação
A presença de piroxicam no leite materno foi verificada durante o tratamento inicial e o de longa duração (52 dias). A concentração de piroxicam no leite materno é aproximadamente 1% a 3% a do plasma materno. Durante o tratamento, não houve acúmulo de piroxicam no leite em comparação ao plasma. O piroxicam não é recomendado a mães que amamentam, pois a segurança clínica ainda não foi estabelecida.

Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas
O efeito de piroxicam sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi estudado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ácido acetilsalicílico: assim como outros AINEs, o uso de piroxicam em associação ao ácido acetilsalicílico, ou o uso concomitante de dois AINEs, não é recomendado, pois não existem dados adequados para se demonstrar que a combinação produza maior eficácia do que aquela atingida com o fármaco em separado, e o potencial para reações adversas é aumentado.
Estudos em humanos demonstraram que o uso concomitante de piroxicam e de ácido acetilsalicílico resulta em redução dos níveis plasmáticos do piroxicam em cerca de 80% dos valores normais.
O piroxicam interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença CV com ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes: sangramento foi raramente relatado quando piroxicam foi administrado a pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quando piroxicam e anticoagulantes orais forem administrados concomitantemente.

O piroxicam, assim como ocorre com outros AINEs, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Este efeito deve ser levado em conta sempre que o tempo de sangramento for avaliado.

Antiácidos: o uso concomitante de antiácidos não interfere com os níveis plasmáticos de piroxicam.

Anti-hipertensivos incluindo os diuréticos, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores: os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores. Em pacientes com comprometimento da função renal (ex.: pacientes desidratados ou idosos com a função renal comprometida), a coadministração de inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos com inibidores da cicloxigenase, pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de Insuficiência Renal Aguda, que é geralmente reversível.
A ocorrência destas interações deve ser considerada em pacientes sob administração de piroxicam cominibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos. Portanto, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se avaliar a necessidade de monitoramento da função renal no início do tratamento concomitante e periodicamente.

Glicosídeos cardíacos (digoxina e digitoxina): os AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a Taxa de Filtração Glomerular (TGF) e aumentar os níveis de glicosídeos plasmáticos. O uso

concomitante de digoxina ou digitoxina não afeta a concentração plasmática de piroxicam nem da digitoxina ou da digoxina.

cimetidina: resultados de dois estudos mostraram um pequeno aumento na absorção de piroxicam após administração de cimetidina, mas não houve alteração significativa nos parâmetros de eliminação. A cimetidina aumenta a área sob a curva ($AUC0_{-120h}$) e $C_{máx}$ de piroxicam em aproximadamente 13% a 15%. Não houve diferença significativa nas constantes de eliminação e na meia-vida. O pequeno, mas significativo aumento na absorção não é considerado clinicamente significativo.

colestiramina: colestiramina mostrou aumentar o clearance oral e diminuir a meia-vida do piroxicam. Para diminuir esta interação, é prudente administrar piroxicam pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de administrar a colestiramina.

corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento.

ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

lítio e outros agentes ligantes a proteínas: piroxicam possui alta ligação proteica e, assim, pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas. O médico deve estar atento para alterações na posologia quando administrar piroxicam a pacientes recebendo fármacos de alta ligação proteica. Foi relatado que AINEs, incluindo piroxicam, aumentam o steady state dos níveis plasmáticos do lítio. É recomendável que esses níveis sejam monitorados quando a terapia com piroxicam for iniciada, ajustada ou descontinuada.

metotrexato: quando o metotrexato for administrado concomitantemente com AINEs, incluindo piroxicam, os AINEs podem diminuir a eliminação do metotrexato, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato. Recomenda-se cuidado, especialmente em pacientes recebendo altas doses de metotrexato.

tacrolimo: possibilidade de aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são coadministrados com tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O piroxicam apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, nas cores azul e branco, contendo granulado homogêneo, amarelo claro, isento de partículas estranhas.
Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem de piroxicam deve obedecer a recomendação para cada indicação do produto, entretanto, piroxicam não deve ser utilizado por mais de 14 dias para tratamentos em condições agudas.

As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose eficaz para o controle dos sintomas no menor tempo de tratamento possível.

Artrite Reumatoide, osteoartrite (artrose, Doença Articular Degenerativa) e espondilite anquilosante: a dose inicial recomendada é de 20mg ao dia, em dose única. A maioria dos pacientes pode ser mantida com 20mg ao dia. (vide item 5. Advertências e precauções –Efeitos gastrintestinais).

Gota aguda: devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e precauções), piroxicam não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de gota aguda quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de gota aguda em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. Advertências e precauções). Iniciar a terapia com uma única dose de 40mg ao dia, seguida nos próximos 4

a 6 dias por 40mg/dia, em dose única ou fracionada. O piroxicam não é indicado para o tratamento prolongado da gota.

Distúrbios musculoesqueléticos agudos: devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e precauções), piroxicam não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de distúrbios musculoesqueléticos agudos quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos agudos em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. Advertências e precauções). Deve-se iniciar a terapia com 40mg ao dia, nos primeiros 2 dias, em dose única ou fracionada. Para os 7 a 14 dias restantes, a dose deve ser reduzida para 20mg ao dia.

Dor pós-traumática aguda e pós-operatória aguda: a dose recomendada é de 20mg/dia em dose única.

Dismenorreia primária aguda: devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e precauções), piroxicam não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de dismenorreia quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de dismenorreia em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. Advertências e precauções). O tratamento da dismenorreia primária é iniciado assim que surgirem os sintomas, com a dose inicial recomendada de 40mg em dose única diária nos dois primeiros dias. O tratamento pode continuar, se necessário, com 20mg/dia em dose única diária por 1 ou 3 dias se necessário.

Dose omitida: caso o paciente se esqueça de tomar piroxicam no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Modo de usar
O piroxicam, deve ser engolido inteiro com um pouco de água.
A dose total de piroxicam administrada não deve exceder a dose máxima diária recomendada nas indicações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O piroxicam em geral é bem tolerado. Sintomas gastrintestinais são os mais frequentemente encontrados, apesar de na maioria dos casos não interferir no curso da terapêutica.
Avaliações objetivas da aparência da mucosa gástrica e da perda sanguínea intestinal mostram que 20mg/dia de piroxicam, administrados em doses diárias únicas ou fracionadas, são significantemente menos irritantes ao trato gastrintestinal que o ácido acetilsalicílico.

Tabela 1. Reações Adversas por categoria de frequência de Classe de Sistema de Órgãos e Conselho para
Organizações Internacionais de Ciência Médica (CIOMS) listada em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	**Comum ≥1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100**	**Rara ≥ 1/10.000 a <1/1. 000**	**Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				Anemia aplástica* Anemia hemolítica* Anemia* Eosinofilia* Leucopenia* Trombocitopenia*

Distúrbios do sistema imunológico				Anafilaxia* Doença do soro*
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Anorexia			Hiperglicemia* Hipoglicemia* Retenção de líquidos*
Distúrbios psiquiátricos				Depressão* Alucinações* Confusão mental* Alterações do humor* Insônia* Nervosismo* Pesadelos*
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Tontura Sonolência Vertigem			Meningite asséptica* Parestesia*
Distúrbios oculares		Visão turva		Irritação ocular* Edema dos olhos*
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Tinido			Disfunção auditiva*
Distúrbios cardíacos		Palpitações		
Distúrbios vasculares				Vasculite* Hipertensão*
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Broncospasmo* Dispneia* Epistaxe*
Distúrbios gastrointestinais	Desconforto epigástrico Náusea Constipação Desconforto abdominal Flatulência Dor abdominal Diarreia Vômito Indigestão	Estomatite		Perfuração* Ulceração* Pancreatite* Sangramento gastrointestinal (incluindo hematemese e melena)* Gastrite*
Distúrbios hepatobiliares				Hepatite fatal* Icterícia*
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Prurido			Angioedema* Síndrome de Stevens-Johnson* Necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell)* Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS)* Reações vesículo-bolhosas* Dermatite esfoliativa* Eritema multiforme* Reações de fotossensibilidade*

				Erupção medicamentosa fixa* Púrpura não trombocitopênica (Henoch-Schoenlein)* Onicólise* Alopécia* Urticária*
Distúrbios renais e urinários				Insuficiência renal* Síndrome nefrótica* Glomerulonefrite* Nefrite intersticial*
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama				Diminuição da fertilidade feminina*
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Edema (principalmente do tornozelo)			Reações adversas locais (sensação de queimação) ou lesões teciduais (formação de abcesso estéril, necrose do tecido adiposo) no local da injeção* Mal-estar* Dor transitória após a injeção*
Exames laboratoriais	Elevações reversíveis do BUN Diminuições da hemoglobina e do hematócrito sem associação evidente com sangramento gastrointestinal Aumento dos níveis séricos das transaminases Aumento de peso	Elevações reversíveis da creatinina		ANA positivo* Diminuição do peso*

* Reação adversa identificada pós comercialização.
Abreviações: BUN = azoto ureicono sangue; ANA = anticorpo antinuclear.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose aguda com AINEs geralmente se limitam a letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, geralmente reversíveis com medidas de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrintestinal. Podem ocorrer hipertensão, Insuficiência Renal Aguda, depressão respiratória e coma, embora sejam raros (vide item 5. Advertências e precauções – Efeitos cardiovasculares, Hipertensão, Efeitos gastrintestinais e Efeitos renais).

Em caso de superdose aguda com piroxicam recomenda-se tratamento sintomático e de suporte. Não há antídotos específicos. Êmese e/ou lavagem gástrica e/ou carvão ativado podem ser considerados dependendo da quantidade ingerida e do tempo desde a ingestão. Estudos indicam que a administração de

carvão ativado pode resultar em uma redução na absorção ou reabsorção do piroxicam, reduzindo assim a quantidade total de fármaco ativo disponível.
Embora não haja estudos até o momento, hemodiálise, provavelmente, não é útil na tentativa de eliminar o piroxicam já que grande porcentagem do fármaco se liga às proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Reg. M.S. nº 1.5584.0093
Farm. Resp.: Raquel Letícia Correia Borges - CRF-GO nº 6.248

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC
0800 97 99 900

Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº doexpediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/09/2013	0790072/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	18/09/2013	0790072/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	18/09/2013	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Cápsula dura
06/07/2015	0594705/15-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	06/07/2015	0594705/15-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	06/07/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura
11/08/2015	0711687/15-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2015	0711687/15-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	11/08/2015	5 – ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? – CORREÇÃO DA DESCRIÇÃO DO ASPECTO FÍSICO.	VP/VPS	Cápsula dura
09/01/2017	0040829/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2017	0040829/17-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2017	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE/INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?/ 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 2. RESULTADO DE EFICÁCIA; 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 4 . CONTRAINDICAÇÕES;	VP/VPS	Cápsula dura

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS. III – DIZERES LEGAIS		
28/06/2018	0518763/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	0518763/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura
13/08/2018	0518763/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2018	0518763/18-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2018	2. RESULTADO DE EFICÁCIA; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	Cápsula dura
31/10/2018	1047628/18-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1047628/18-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
21/02/2020	2774571/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	21/02/2020	2774571/20-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	21/02/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	
24/11/2020	4140086/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de	24/11/2020	4140086/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de	24/11/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS (adequação da frase VigiMed)	VPS	Cápsula dura

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
16/12/2021	7273584/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2021	7273584/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula dura
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
31/03/2022	1470547/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2022	1470547/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2022	Alteração da logomarca da empresa detentora do registro	VP/VPS	Cápsula dura
15/06/2022		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	