TILONAX®

Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.

tenoxicam - 20 mg

comprimido revestido

TILONAX®
tenoxicam – DCB: 08393

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: TILONAX®
Nome genérico: tenoxicam (DCB: 08393)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Comprimido revestido – 20 mg – Embalagem contendo 10 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de **TILONAX®** contém:
tenoxicam ..... 20 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
(lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, hipromelose, macrogol, corante óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, álcool etílico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
TILONAX® é indicado para o tratamento inicial das seguintes doenças inflamatórias e degenerativas, dolorosas do sistema musculoesquelético:
− artrite reumatoide;
− osteoartrite;
− artrose;
− espondilite anquilosante;
− afecções extra-articulares, como tendinite, bursite, periartrite dos ombros (síndrome ombro-mão) ou dos quadris; distensões ligamentares e entorses;
− gota aguda;
− dor pós-operatória;
− dismenorreia primária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia clínica do tenoxicam foi demonstrada nos estudos clínicos para:
-Artrite reumatoide: foi demonstrado que uma dose de 20-40 mg uma vez ao dia foi efetiva e que o efeito foi mantido por até dois anos[1,2];
-Osteoartrite: tenoxicam é efetivo no tratamento da osteoartrite. Efeitos analgésicos e anti-inflamatórios foram mantidos por até 3 anos. A eficácia clínica de tenoxicam foi considerada excelente ou boa em 82% dos pacientes com osteoartrite de joelhos e articulações do quadril tratados com esse fármaco, quando comparado ao piroxicam (76%)[3-7];
-Espondilite alquilosante: estudos clínicos demonstraram que tenoxicam é efetivo no alívio da dor e inflamação comparado ao piroxicam[8];
-Afecções extra-articulares: tenoxicam (20 mg uma vez ao dia) foi tão efetivo quanto piroxicam (20 mg uma vez ao dia) e diclofenaco (75 mg uma vez ao dia). Tenoxicam foi melhor tolerado do que diclofenaco[9-13];
-Gota aguda: os dados clínicos disponíveis indicam que tenoxicam é efetivo no tratamento da gota aguda, reduzindo dor e inflamação. O efeito é, pelo menos em parte, dependente da dose[14,15];
-Dor pós-operatória: foi demonstrado em estudos controlados com placebo que o tratamento com tenoxicam é efetivo[16-18];
-Dismenorreia primária: em estudos clínicos controlados, tenoxicam demonstrou ser efetivo no alívio da dor da dismenorreia. O efeito aumenta com o tempo. Tenoxicam foi, pelo menos, tão efetivo quanto ibuprofeno, que é um medicamento padrão para o tratamento da dismenorreia primária[19-21].

Referências:

1. Singer, F., H. Bouda, and H. Bröll, Efficacy and Tolerability of Tenoxicam Versus Diclofenac in Rheumatoid Arthritis - Results of a Double-Blind Study. Drug Invest, 1990. 2(Suppl. 3): p. 54-55.
2. Atkinson, M., et al., A comparison of tenoxicam and piroxicam in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1992. 19(4): p. 538-42.
3. Esselinckx , W. and P. Stenier, Double-blind comparative study of tenoxicam in arthrosis of the knee and hip. Curr Ther Res, 1990. 48: p. 206-215.
4. Diverse, P., M. De Moor, and F. Ginsberg, Double-blind Multicentre Study of Tenoxicam and Piroxicam versus Placebo in Arthrosis of the Knee and Hip. EULAR Symposium 1986, 1986: p. 19-27.
5. Bellamy, N., et al., A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1993. 20(6): p. 999-1004.
6. Riedemann, P.J., et al., A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a metaanalysis. J Rheumatol, 1993. 20(12): p. 2095-103.
7. Adelowo OO, Chukwani OM et al. Comparative double blind study of the efficacy and safety of tenoxicam vs. piroxicam is osteoarthritis of knee and hip joints. West Afr.J.Med 1998-Jul-Sep; 17(3)194
8. Mayrhofer, F., F. Aglas, and H. Bröll, Wie wirksam und verträglich sind NSAR bei Patienten mit Spondylitis ankylosans? Therapiewoche (Oesterreich), 1991. 6: p. 121-122, 125-129.
9. Little, S. and P. Hooper, A randomised, double-blind, multicentre, parallel group study to compare the efficacy and tolerance of Mobiflex (tenoxicam) 20 mg and placebo in the treatment of acute soft tissue injuries (ISN 11831). Research Report W-144’848, May 8. 1990.

10. Jakobsen, T., L. Petersen, and S. Christiansen, Double-blind comparative study of tenoxicam, piroxicam, and placebo in acute soft-tissue injuries. Curr Ther Res, 1988. 44: p. 516-527.
11. Kramer, F. and J. Vienne, Traitement des tendinites par le ténoxicam - Etude en rhumatologie de ville auprès de 2'528 patients. Tempo Médical, 1988.
12. Jeunet, F., G. Kunovits, and M. Pasquier, Activity of tenoxicam in clinical trials: general assessment. Research Report B-114'717, May 21, 1984. 1984.
13. Jeunet, F. and W. Stoiber, Summary of tenoxicam in clinical trials., H. Fenner, Editor. 1987: EULAR, Basel/Switzerland. p. 35-71.
14. Waterworth, R.F. and S.M. Waterworth, An open assessment of tenoxicam (Tilcotil) in the treatment of acute gout in general practice. N Z Med J, 1987. 100(837): p. 744-5.
15. García de la Torre, I., Estudio doble-ciego paralelo, comparativo con tenoxicam vs placebo en artritis gotosa aguda. Investigación Médica Internacional, 1987. 14: p. 92-97.
16. Merry, A.F., et al., Prospective, controlled, double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy. Br J Anaesth, 1992. 69(1): p. 92-4.
17. Dickinson, S., Summary of Clinical Efficacy and Safety, Tenoxicam in Post-Operative Pain. Research Report B-157'064, January 24, 1994. 1994.
18. Vandermeulen, E.P., et al., Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for postoperative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. Eur J Anaesthesiol, 1997. 14(3): p. 250-7.
19. Dickinson, S., F. Bernasconi, and H. Fenner, Final Study Report: A double-blind, parallel, placebocontrolled, multicentre comparison of two doses of tenoxicam with ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhoea (Protocol BM14068C).Research Report B-157'067, March 16, 1994. 1994.
20. Ruusuvaara, L., Tenoxicam in Primary Dysmenorrhoea. Clinical Expert Report, 26.04.1994 (NDA Suppl.).1994.
21. Dickinson, S., H. Fenner, and M. Jones, Final Study Report: A double-blind, parallel, placebo-controlled, multicentre comparison of three dosages of tenoxicam in the treatment of primary dysmenorrhoea (Protocol S- 12'156). Research Report B-157'059, March 10, 1994. 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: a substância ativa tenoxicam, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antipiréticas e também inibidoras da agregação plaquetária. O tenoxicam inibe a biossíntese das prostaglandinas tanto in vitro (vesículas seminais de carneiro) como in vivo (proteção da toxicidade induzida pelo ácido araquidônico em camundongos). Testes realizados in vitro com isoenzima cicloxigenase preparada a partir de células humanas COS-7 mostraram que tenoxicam inibe as isoenzimas COX-1 e COX-2 aproximadamente na mesma extensão: a proporção COX-2/COX-1 é igual a 1,34. Testes in vitro com peroxidase de leucócitos sugerem que tenoxicam pode atuar como neutralizador do oxigênio ativo no local da inflamação. O tenoxicam é um potente inibidor in vitro das metaloproteinases humanas (estromelisina e colagenase), que induzem o catabolismo da cartilagem.

Esses efeitos farmacológicos explicam, pelo menos em parte, o benefício terapêutico de tenoxicam no tratamento das doenças inflamatórias dolorosas e degenerativas do sistema musculoesquelético.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a absorção oral de tenoxicam é rápida e completa (biodisponibilidade total de 100%). Em jejum, concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de duas horas após administração oral.

Administrado com alimentos, a absorção de tenoxicam é equivalente, mas o tempo necessário para atingir o pico de concentração é maior. Com o esquema de administração recomendado, de 20 mg, uma vez ao dia, o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado em 10 a 15 dias, sem acúmulo inesperado. A concentração média no estado de equilíbrio dinâmico é 11 mg/L, quando tenoxicam é administrado na dose oral de 20 mg, uma vez ao dia. Isso não se altera mesmo em tratamentos com duração de até quatro anos. Como previsto por meio da cinética da dose única, a concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico é 6 vezes maior do que a atingida após dose única.

Distribuição: após administração intravenosa de tenoxicam os níveis plasmáticos da droga diminuem rapidamente durante as primeiras duas horas. Após este curto período, não se observa diferença nas concentrações plasmáticas entre a administração intravenosa e oral. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico é de 10 - 12 L. No sangue, mais de 99% do fármaco se liga à albumina.

O tenoxicam apresenta boa penetração no líquido sinovial. A concentração máxima é alcançada mais tardiamente do que no plasma. Os dados obtidos com dose única indicam que quantidade muito pequena (valor médio menor que 0,3% da dose) de tenoxicam passa para o leite materno (vide "Gestação e lactação" no item "Advertências e precauções").

Metabolismo e eliminação: tenoxicam é excretado após biotransformação virtualmente completa em metabólitos farmacologicamente inativos. Até dois terços da dose oral são excretados na urina (principalmente sob forma inativa 5'-hidroxi-tenoxicam) e o restante na bile (quantidade importante sob forma de compostos glicurono conjugados). Menos que 1% da dose administrada é recuperada na urina como a substância original. A meia-vida de eliminação de tenoxicam é de 72 horas (variando entre 59 a 74 horas). O clearance plasmático total é 2 mL/min.

Farmacocinética em populações especiais

Estudos com idosos e com pacientes com insuficiência renal ou cirrose sugerem que não é necessário ajuste de dose para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em indivíduos saudáveis. Pacientes idosos e portadores de doenças reumáticas apresentam o mesmo perfil cinético que voluntários sadios.

Por causa da elevada taxa de ligação proteica do tenoxicam, é necessária precaução quando os níveis de albuminas plasmáticas estiverem muito reduzidos (vide item "Advertências e precauções").

Segurança pré-clínica

O tenoxicam não provocou efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou teratogênicos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TILONAX® é contraindicado para pacientes:

- com reconhecida hipersensibilidade a tenoxicam, a qualquer componente do produto ou a outros anti-inflamatórios não esteroides;
- nos quais os salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido sintomas de asma, rinite ou urticária;

- com perfuração ou sangramento gastrintestinal, ativo ou pregresso, relacionado à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs);
- com úlcera / hemorragia péptica recorrente ativa ou pregressa (dois ou mais episódios distintos comprovados de sangramento ou ulceração);
- com insuficiência cardíaca grave, como ocorre com os outros AINEs;
- gestantes, no terceiro trimestre de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso concomitante de tenoxicam com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2, deve ser evitado.
Os efeitos adversos podem ser minimizados por meio do uso da menor dose eficaz, durante o menor período, suficientes para controlar os sintomas (vide "Perfuração, ulceração e sangramento gastrintestinal" e "Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares" a seguir e item "Posologia e modo de usar").
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, como deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.
Perfuração, ulceração e sangramento gastrintestinal
Perfuração, ulceração e sangramentos gastrintestinais podem ser fatais e têm sido relatados com todos os AINEs, incluindo **TILONAX®**, em qualquer período do tratamento, com ou sem sinais de alerta ou antecedentes de eventos gastrintestinais graves. Os estudos realizados até o momento não identificaram nenhum subgrupo de pacientes sem risco para desenvolvimento de sangramento e úlcera péptica.
Os idosos têm frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente perfuração e sangramento gastrintestinal, que podem ser fatais. Pacientes debilitados parecem ter menor tolerância a sangramento ou ulceração do que outros pacientes. A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a AINEs ocorreu em pacientes idosos e / ou debilitados. O risco de sangramento, ulceração ou perfuração gastrintestinal é maior com doses maiores de AINEs, em pacientes com histórico de úlcera (particularmente se associada a hemorragia ou perfuração) e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Deve-se considerar uma terapia combinada com agentes protetores (por exemplo: misoprostol ou inibidores de bomba de prótons) para esses pacientes e para os que necessitem concomitantemente de ácido acetilsalicílico em dose baixa ou de outros medicamentos com possibilidade de aumentar o risco gastrintestinal (vide item "Interações medicamentosas").
Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com histórico de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que sua condição pode ser exacerbada. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente idosos, devem informar sobre sintomas abdominais anormais (principalmente sangramento gastrintestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.
Caso ocorra ulceração péptica ou sangramento gastrintestinal, **TILONAX®** deve ser imediatamente descontinuado.
Pacientes que estejam recebendo, concomitantemente, medicação que possa aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes (como varfarina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários (como aspirina), devem ser orientados.
Reações cutâneas
Reações cutâneas graves, que podem até ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e dermatite esfoliativa) já foram descritas com a utilização de tenoxicam. Os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas e monitorados cuidadosamente quanto a reações na pele. O maior risco para ocorrência de SSJ ou NET ocorre dentro das primeiras semanas de tratamento.
Se os sintomas ou sinais da SSJ ou NET (por exemplo, erupção cutânea progressiva, muitas vezes com bolhas nas lesões das mucosas) estiverem presentes, o tratamento com tenoxicam deve ser descontinuado.
Os melhores resultados no manejo da SSJ e NET se devem ao diagnóstico precoce e à suspensão imediata de qualquer medicamento suspeito. A retirada precoce está associada com um melhor prognóstico.
Em caso de SSJ com o uso de tenoxicam, o tratamento com **TILONAX®** não deve ser reiniciado.
Efeitos hematológicos
Os anti-inflamatórios não esteroides inibem a síntese renal das prostaglandinas e podem, portanto, determinar reações indesejáveis sobre a hemodinâmica renal e sobre o equilíbrio hidroeletrolítico. Por esse motivo, é importante controlar adequadamente a função cardíaca e renal (ureia, creatinina, aparecimento de edemas, aumento de peso, etc.), quando da administração de **TILONAX®** a pacientes com potencial de risco para desenvolver insuficiência renal, tais como doença renal preexistente, insuficiência renal em diabéticos, cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, hipovolemia, uso concomitante de medicamentos com conhecido potencial nefrotóxico, diuréticos e corticosteroides. Esse grupo de pacientes é considerado de alto risco no pré e pós-operatório de grandes cirurgias, por causa da possibilidade de grande sangramento. Por essa razão, esses pacientes necessitam de acompanhamento especial durante o período pós-operatório e de convalescença. O tenoxicam inibe a agregação plaquetária e pode ocasionar perturbação na hemostasia.
TILONAX® não apresenta influência significativa sobre os fatores de coagulação sanguínea, tempo de coagulação, tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina ativado. Portanto, pacientes com distúrbios da coagulação ou que estejam recebendo medicamentos que possam interferir com a hemostasia devem ser cuidadosamente observados quando **TILONAX®** for usado.
Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares
Pacientes com histórico de hipertensão e / ou insuficiência cardíaca congestiva leve ou moderada devem ser monitorados e orientados adequadamente, porque foram descritos retenção de fluido e edema em associação com AINEs.
Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2) e alguns AINEs (particularmente em altas doses e em tratamentos prolongados) pode estar associado a pequeno aumento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e / ou doença cerebrovascular somente devem ser tratados com **TILONAX®** após cuidadosa avaliação. Também é necessária avaliação cuidadosa antes de se iniciar um tratamento prolongado em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).
Efeitos oculares

Recomenda-se exame oftalmológico em pacientes que desenvolverem distúrbios da visão, porque foram relatados efeitos adversos oftalmológicos com o uso de anti-inflamatórios não esteroides, incluindo **TILONAX®**.

Efeitos antipiréticos

Como ocorre com os demais anti-inflamatórios não esteroides, **TILONAX®** pode mascarar os sintomas habituais de infecção.

Exames laboratoriais prévios

Por causa da acentuada ligação de tenoxicam às proteínas plasmáticas, recomenda-se cautela quando os níveis de albumina plasmática estiverem muito abaixo do normal.

Idosos

Os idosos têm frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais (vide "Farmacocinética em populações especiais" no item "Características farmacológicas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas

Pacientes que apresentem reações adversas como vertigens, tontura ou distúrbios visuais devem evitar dirigir veículos ou manuseio de máquinas que requeiram atenção.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de má formação cardíaca e de gastrosquise depois do uso de inibidores da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de má formação cardíaca foi aumentado de menos de 1%, para aproximadamente 1,5%. O risco é associado ao aumento da dose e duração do tratamento.

Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandina demonstrou o aumento da perda de implantação previa e posterior, bem como letalidade embrio-fetal. Adicionalmente, incidências aumentadas de várias más formações, incluindo cardiovascular, foram reportadas em animais que administraram inibidores da síntese de prostaglandina durante o período organogenético.

Durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, tenoxicam não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se tenoxicam for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar, ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a dose deve ser mantida a mais baixa possível, bem como o tratamento deverá ser curto.

Durante o terceiro trimestre da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandina podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, a qual poderá progredir para falha renal com oligohidrâmnios.

Os inibidores da síntese de prostaglandina podem expor a mãe e o neonato, durante o período final da gravidez, a:

- possível prolongação do tempo de sangramento e efeito anti-agregante, o qual pode ocorrer até mesmo em doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, resultando em um atraso ou prolongação do trabalho de parto.

Consequentemente, **TILONAX®** é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Não existe evidência de reação adversa em lactentes de mulheres em uso de **TILONAX®**. Contudo, deve-se suspender o aleitamento ou descontinuar o tratamento.

Até o momento, não há informações de que o **TILONAX® (**tenoxicam) possa causar doping.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acetilsalicilato e salicilatos: salicilatos aumentam o clearance e o volume de distribuição dos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo tenoxicam, e diminuem a média das concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio de tenoxicam, competindo pelos locais de ligação das proteínas plasmáticas. O tratamento concomitante com salicilato ou outros anti-inflamatórios não esteroides não é recomendado, por causa do risco aumentado de reações adversas.

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação de serotonina: há risco aumentado de sangramento gastrintestinal (vide item "Advertências e precauções") quando agentes antiplaquetários (tais como a aspirina) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina são administrados em combinação com AINEs.

Metotrexato: a administração concomitante de alguns anti-inflamatórios não esteroides e metotrexato tem sido associada à redução da secreção tubular renal do metotrexato, ao aumento das concentrações plasmáticas do metotrexato e à toxicidade severa dessa mesma substância. Portanto, recomenda-se cautela quando **TILONAX®** for administrado concomitantemente com metotrexato.

Lítio: uma vez que tenoxicam pode diminuir o clearance renal do lítio, a administração concomitante dessas duas substâncias pode ocasionar aumento das concentrações plasmáticas e da toxicidade do lítio. As concentrações plasmáticas de lítio devem ser cuidadosamente monitoradas.

Diuréticos e anti-hipertensivos: como ocorre com outros agentes anti-inflamatórios não esteroides em geral, **TILONAX®** não deve ser administrado concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio. Sabe-se que existe interação entre essas duas classes de compostos que pode causar hipercalemia e insuficiência renal. Não foi observada interação clinicamente significativa entre tenoxicam e furosemida. Porém, tenoxicam diminui o efeito da hidroclorotiazida na redução da pressão sanguínea. Como ocorre com outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, **TILONAX®** pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores alfa-adrenérgicos, dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando **TILONAX®** foi administrado concomitantemente com atenolol. Durante os estudos clínicos, não foram relatados casos de interação em pacientes tratados concomitantemente com digitálicos. Portanto, a administração simultânea de tenoxicam e de digoxina parece não implicar maiores riscos.

Antiácidos e antagonistas de receptores-H2: nenhuma interação clinicamente significativa tem sido encontrada durante administração concomitante de antiácidos e cimetidina nas doses recomendadas.

Probenecida: coadministração de probenecida com tenoxicam pode aumentar a concentração plasmática de tenoxicam. O significado clínico dessa observação ainda não foi estabelecido.

Anticoagulantes: nenhuma interação clinicamente significativa tem sido encontrada com administração concomitante de varfarina e femprocumona e heparina de baixo peso molecular nas doses recomendadas. Contudo, assim como para outros anti-inflamatórios não esteroides, é recomendado monitoramento cuidadoso, quando o paciente estiver recebendo anticoagulante concomitantemente.

Antidiabéticos orais: o efeito clínico dos hipoglicemiantes orais glibornurida, glibenclamida e tolbutamida não foi modificado por **TILONAX®**. Contudo, assim como para outros anti-inflamatórios não esteroides, é recomendado monitoramento cuidadoso quando o paciente estiver recebendo hipoglicemiantes orais concomitantemente.

Colestiramina: colestiramina pode aumentar a depuração e reduzir a meia-vida de tenoxicam.

Dextrometorfano: a administração concomitante de tenoxicam e dextrometorfano pode aumentar o efeito analgésico em comparação com a monoterapia.
Álcool: não há interação farmacodinâmica significativa entre **TILONAX®** e álcool.
Alimento: a extensão da absorção de tenoxicam não é influenciada pelo alimento, mas o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática (Cmáx) pode ser mais prolongado do que no estado de jejum.
Ciclosporina: risco aumentado de nefrotoxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
TILONAX® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e da umidade. **TILONAX®** possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.
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.
TILONAX® é um comprimido revestido, circular, biconvexo, sulcado, de coloração amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos de **TILONAX®** devem ser ingeridos por via oral, com um pouco de água. Recomenda-se o uso de **TILONAX®** durante ou imediatamente após uma refeição.
Posologia habitual: os efeitos adversos podem ser minimizados por meio do uso da menor dose eficaz durante o menor período necessário para controlar os sintomas (vide item "Advertências e precauções"). Para todas as indicações, exceto para dismenorreia primária, dor pós-operatória e gota aguda, recomenda-se uma dose diária de 20 mg. A dose recomendada para dismenorreia primária é de 20 mg/dia para dor leve a moderada e 40 mg/dia para dor mais intensa. Para dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 5 dias. Em crises agudas de gota a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 2 dias e, em seguida, 20 mg diários durante os próximos 5 dias.
Em casos de doenças crônicas, o efeito terapêutico de tenoxicam manifesta-se logo após o início do tratamento, e a resposta aumenta progressivamente no decorrer do tratamento. Em casos de doenças crônicas, nos quais é necessário o tratamento por longo prazo, doses superiores a 20 mg não são recomendadas, pois isso aumentaria a incidência e a intensidade das reações adversas sem aumento significativo da eficácia.
Instruções posológicas especiais: em princípio, a posologia anteriormente recomendada aplica-se a pacientes com doença renal ou hepática. Por causa da falta de experimentação clínica, ainda não foi estabelecida a posologia para crianças e adolescentes.
Pacientes Idosos: os idosos estão sob risco aumentado de consequências sérias oriundas de reações adversas. Se um AINE é considerado necessário, a menor dose efetiva deverá ser administrada, para o menor tempo possível de tratamento. O paciente deverá ser monitorado regularmente quanto ao sangramento do trato gastrintestinal durante o tratamento com AINEs.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência com estudos clínicos
Com base em estudos clínicos que incluíram grande número de pacientes, **TILONAX®** foi geralmente bem tolerado na dose recomendada. Em geral, as reações adversas relatadas foram brandas e transitórias. A maioria dos eventos adversos mais comuns observados, relacionados aos AINEs, são de natureza gastrintestinal. Úlceras pépticas, perfuração ou sangramento gastrintestinal, ás vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer. Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn foram reportados com a administração de AINEs. Menos frequentemente, gastrite foi observada.
Somente em pequena proporção de pacientes foi necessário interromper o tratamento por causa das reações adversas.
As reações adversas relatadas para **TILONAX®** estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:
Reação muito comum (≥ 1/10)
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)
Reação muito rara (< 1/10.000)
Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e sistema linfático
Reações com frequência desconhecida: anemia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico
Reações com frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, tais como dispneia, asma, reações anafiláticas, angioedema.
Distúrbios do metabolismo e nutrição
Reação incomum: redução do apetite.
Distúrbios psiquiátricos
Reação incomun: distúrbio do sono.
Reação com frequência desconhecida: estado confusional, alucinação.
Distúrbios do sistema nervoso
Reação comum: tontura, dor de cabeça.
Reação com frequência desconhecida: parestesia, sonolência.
Distúrbios oculares
Reações com frequência desconhecida: distúrbios visuais (como deficiência visual e visão turva).
Distúrbios da orelha e do labirinto
Reação incomun: vertigem.
Distúrbios cardíacos
Reação incomum: palpitações.
Reação com frequência desconhecida: insuficiência cardíaca.
Distúrbios vasculares
Reação com frequência desconhecida: hipertensão, vasculites.

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores COX-2) e alguns AINEs (particularmente em altas doses e em tratamentos de longa duração) pode estar associado a pequeno aumento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Embora não tenha sido mostrado aumento de eventos trombóticos, tais como infarto do miocárdio, com tenoxicam, os dados são insuficientes para excluir tais riscos.
Distúrbios gastrintestinais
Reação comum: desconforto gástrico, epigástrico e abdominal, dispepsia, náusea.
Reação incomum: hemorragia gastrintestinal, (incluindo hematêmese e melena), úlceras gastrintestinais, constipação, diarreia, vômito, ulceração da boca, gastrite, boca seca.
Reação muito rara: pancreatite.
Frequência desconhecida: perfuração gastrintestinal, exacerbação da colite e doença de Crohn, flatulência.
Distúrbios hepatobiliares
Reação incomum: aumento das enzimas hepáticas.
Reação com frequência desconhecida: hepatite.
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo
Reação incomum: prurido, erupção cutânea, eritema, exantema, urticária.
Reação muito rara: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram reportados.
Frequência desconhecida: reação de fotossensibilidade.
Distúrbios do sistema renal e urinário
Reação incomum: aumento de ureia, creatinina no sangue.
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Frequência desconhecida: infertilidade feminina.
Casos isolados de infertilidade feminina foram relatados com drogas que inibem a síntese de cicloxigenase / prostaglandina, incluindo tenoxicam.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração
Reação incomum: fadiga, edema.
Experiência pós-comercialização
O perfil de segurança dado pela experiência pós-comercialização é compatível com a experiência dos estudos clínicos.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Em geral, pacientes em situação e superdose por uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são assintomáticos. A superdose por AINEs causa apenas pequenos distúrbios gastrintestinais e no sistema nervoso central. Foram relatados casos isolados de toxicidade mais grave após a ingestão de quantidade considerável de tenoxican, que incluem convulsões, coma, insuficiência renal e parada cardiorrespiratória. Disfunção hepática, hipotrombinemia e acidose metabólica também foram reportados.
Em caso de superdose, tratamento de suporte apropriado é indicado, bem como a descontinuação do medicamento. Antiácidos e inibidores da bomba de prótons também podem ser indicados. Não há antídoto específico. A diálise não elimina significativamente os AINEs da corrente sanguínea.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.1560.0188
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim
CRF/GO: 5122

Fabricado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias, 3651 – Bairro Bicas
CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

Registrado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

CAC: 0800 707 1212

PAPEL

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/09/2019.

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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentação relacionada**
06/12/2016	2563141/16-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	- Adequação à bula do medicamento referência Tilatil, publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 10/10/2016. - Inclusão da frase de intercambialidade.	VPS	Comprimido revestido 20mg
09/12/2019	3397837/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Adequação à bula do medicamento referência Tilatil, publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 10/09/2019 com alterações nos itens: -Interações Medicamentosas; -Reações Adversas.	VPS	Comprimido revestido 20mg
_____	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	9 - Reações Adversas – Adequação à RDC 406/2020	VPS	Comprimido revestido 20 mg

TILONAX®

Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.

tenoxicam - 20 mg

comprimido revestido

Institucional

TILONAX®
tenoxicam – DCB: 08393

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: TILONAX®
Nome genérico: tenoxicam (DCB: 08393)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Comprimido revestido – 20 mg – Embalagem contendo 200 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de **TILONAX®** contém:
tenoxicam ..... 20 mg
Excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
(lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, hipromelose, macrogol, corante óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, álcool etílico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
TILONAX® é indicado para o tratamento inicial das seguintes doenças inflamatórias e degenerativas, dolorosas do sistema musculoesquelético:
− artrite reumatoide;
− osteoartrite;
− artrose;
− espondilite anquilosante;
− afecções extra-articulares, como tendinite, bursite, periartrite dos ombros (síndrome ombro-mão) ou dos quadris; distensões ligamentares e entorses;
− gota aguda;
− dor pós-operatória;
− dismenorreia primária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia clínica do tenoxicam foi demonstrada nos estudos clínicos para:
-Artrite reumatoide: foi demonstrado que uma dose de 20-40 mg uma vez ao dia foi efetiva e que o efeito foi mantido por até dois anos[1,2];
-Osteoartrite: tenoxicam é efetivo no tratamento da osteoartrite. Efeitos analgésicos e anti-inflamatórios foram mantidos por até 3 anos. A eficácia clínica de tenoxicam foi considerada excelente ou boa em 82% dos pacientes com osteoartrite de joelhos e articulações do quadril tratados com esse fármaco, quando comparado ao piroxicam (76%)[3-7];
-Espondilite alquilosante: estudos clínicos demonstraram que tenoxicam é efetivo no alívio da dor e inflamação comparado ao piroxicam[8];
-Afecções extra-articulares: tenoxicam (20 mg uma vez ao dia) foi tão efetivo quanto piroxicam (20 mg uma vez ao dia) e diclofenaco (75 mg uma vez ao dia). Tenoxicam foi melhor tolerado do que diclofenaco[9-13];
-Gota aguda: os dados clínicos disponíveis indicam que tenoxicam é efetivo no tratamento da gota aguda, reduzindo dor e inflamação. O efeito é, pelo menos em parte, dependente da dose[14,15];
-Dor pós-operatória: foi demonstrado em estudos controlados com placebo que o tratamento com tenoxicam é efetivo[16-18];
-Dismenorreia primária: em estudos clínicos controlados, tenoxicam demonstrou ser efetivo no alívio da dor da dismenorreia. O efeito aumenta com o tempo. Tenoxicam foi, pelo menos, tão efetivo quanto ibuprofeno, que é um medicamento padrão para o tratamento da dismenorreia primária[19-21].

Referências:

1. Singer, F., H. Bouda, and H. Bröll, Efficacy and Tolerability of Tenoxicam Versus Diclofenac in Rheumatoid Arthritis - Results of a Double-Blind Study. Drug Invest, 1990. 2(Suppl. 3): p. 54-55.
2. Atkinson, M., et al., A comparison of tenoxicam and piroxicam in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1992. 19(4): p. 538-42.
3. Esselinckx , W. and P. Stenier, Double-blind comparative study of tenoxicam in arthrosis of the knee and hip. Curr Ther Res, 1990. 48: p. 206-215.
4. Diverse, P., M. De Moor, and F. Ginsberg, Double-blind Multicentre Study of Tenoxicam and Piroxicam versus Placebo in Arthrosis of the Knee and Hip. EULAR Symposium 1986, 1986: p. 19-27.
5. Bellamy, N., et al., A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1993. 20(6): p. 999-1004.
6. Riedemann, P.J., et al., A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a metaanalysis. J Rheumatol, 1993. 20(12): p. 2095-103.
7. Adelowo OO, Chukwani OM et al. Comparative double blind study of the efficacy and safety of tenoxicam vs. piroxicam is osteoarthritis of knee and hip joints. West Afr.J.Med 1998-Jul-Sep; 17(3)194
8. Mayrhofer, F., F. Aglas, and H. Bröll, Wie wirksam und verträglich sind NSAR bei Patienten mit Spondylitis ankylosans? Therapiewoche (Oesterreich), 1991. 6: p. 121-122, 125-129.
9. Little, S. and P. Hooper, A randomised, double-blind, multicentre, parallel group study to compare the efficacy and tolerance of Mobiflex (tenoxicam) 20 mg and placebo in the treatment of acute soft tissue injuries (ISN 11831). Research Report W-144'848, May 8. 1990.

10. Jakobsen, T., L. Petersen, and S. Christiansen, Double-blind comparative study of tenoxicam, piroxicam, and placebo in acute soft-tissue injuries. Curr Ther Res, 1988. 44: p. 516-527.
11. Kramer, F. and J. Vienne, Traitement des tendinites par le ténoxicam - Etude en rhumatologie de ville auprès de 2'528 patients. Tempo Médical, 1988.
12. Jeunet, F., G. Kunovits, and M. Pasquier, Activity of tenoxicam in clinical trials: general assessment. Research Report B-114'717, May 21, 1984. 1984.
13. Jeunet, F. and W. Stoiber, Summary of tenoxicam in clinical trials., H. Fenner, Editor. 1987: EULAR, Basel/Switzerland. p. 35-71.
14. Waterworth, R.F. and S.M. Waterworth, An open assessment of tenoxicam (Tilcotil) in the treatment of acute gout in general practice. N Z Med J, 1987. 100(837): p. 744-5.
15. García de la Torre, I., Estudio doble-ciego paralelo, comparativo con tenoxicam vs placebo en artritis gotosa aguda. Investigación Médica Internacional, 1987. 14: p. 92-97.
16. Merry, A.F., et al., Prospective, controlled, double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy. Br J Anaesth, 1992. 69(1): p. 92-4.
17. Dickinson, S., Summary of Clinical Efficacy and Safety, Tenoxicam in Post-Operative Pain. Research Report B-157'064, January 24, 1994. 1994.
18. Vandermeulen, E.P., et al., Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for postoperative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. Eur J Anaesthesiol, 1997. 14(3): p. 250-7.
19. Dickinson, S., F. Bernasconi, and H. Fenner, Final Study Report: A double-blind, parallel, placebocontrolled, multicentre comparison of two doses of tenoxicam with ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhoea (Protocol BM14068C).Research Report B-157'067, March 16, 1994. 1994.
20. Ruusuvaara, L., Tenoxicam in Primary Dysmenorrhoea. Clinical Expert Report, 26.04.1994 (NDA Suppl.).1994.
21. Dickinson, S., H. Fenner, and M. Jones, Final Study Report: A double-blind, parallel, placebo-controlled, multicentre comparison of three dosages of tenoxicam in the treatment of primary dysmenorrhoea (Protocol S- 12'156). Research Report B-157'059, March 10, 1994. 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: a substância ativa tenoxicam, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antipiréticas e também inibidoras da agregação plaquetária. O tenoxicam inibe a biossíntese das prostaglandinas tanto in vitro (vesículas seminais de carneiro) como in vivo (proteção da toxicidade induzida pelo ácido araquidônico em camundongos). Testes realizados in vitro com isoenzima cicloxigenase preparada a partir de células humanas COS-7 mostraram que tenoxicam inibe as isoenzimas COX-1 e COX-2 aproximadamente na mesma extensão: a proporção COX-2/COX-1 é igual a 1,34. Testes in vitro com peroxidase de leucócitos sugerem que tenoxicam pode atuar como neutralizador do oxigênio ativo no local da inflamação. O tenoxicam é um potente inibidor in vitro das metaloproteinases humanas (estromelisina e colagenase), que induzem o catabolismo da cartilagem.

Esses efeitos farmacológicos explicam, pelo menos em parte, o benefício terapêutico de tenoxicam no tratamento das doenças inflamatórias dolorosas e degenerativas do sistema musculoesquelético.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a absorção oral de tenoxicam é rápida e completa (biodisponibilidade total de 100%). Em jejum, concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de duas horas após administração oral.

Administrado com alimentos, a absorção de tenoxicam é equivalente, mas o tempo necessário para atingir o pico de concentração é maior. Com o esquema de administração recomendado, de 20 mg, uma vez ao dia, o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado em 10 a 15 dias, sem acúmulo inesperado. A concentração média no estado de equilíbrio dinâmico é 11 mg/L, quando tenoxicam é administrado na dose oral de 20 mg, uma vez ao dia. Isso não se altera mesmo em tratamentos com duração de até quatro anos. Como previsto por meio da cinética da dose única, a concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico é 6 vezes maior do que a atingida após dose única.

Distribuição: após administração intravenosa de tenoxicam os níveis plasmáticos da droga diminuem rapidamente durante as primeiras duas horas. Após este curto período, não se observa diferença nas concentrações plasmáticas entre a administração intravenosa e oral. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico é de 10 - 12 L. No sangue, mais de 99% do fármaco se liga à albumina.

O tenoxicam apresenta boa penetração no líquido sinovial. A concentração máxima é alcançada mais tardiamente do que no plasma. Os dados obtidos com dose única indicam que quantidade muito pequena (valor médio menor que 0,3% da dose) de tenoxicam passa para o leite materno (vide "Gestação e lactação" no item "Advertências e precauções").

Metabolismo e eliminação: tenoxicam é excretado após biotransformação virtualmente completa em metabólitos farmacologicamente inativos. Até dois terços da dose oral são excretados na urina (principalmente sob forma inativa 5'-hidroxi-tenoxicam) e o restante na bile (quantidade importante sob forma de compostos glicurono conjugados). Menos que 1% da dose administrada é recuperada na urina como a substância original. A meia-vida de eliminação de tenoxicam é de 72 horas (variando entre 59 a 74 horas). O clearance plasmático total é 2 mL/min.

Farmacocinética em populações especiais

Estudos com idosos e com pacientes com insuficiência renal ou cirrose sugerem que não é necessário ajuste de dose para atingir concentrações plasmáticas semelhantes às observadas em indivíduos saudáveis. Pacientes idosos e portadores de doenças reumáticas apresentam o mesmo perfil cinético que voluntários sadios.

Por causa da elevada taxa de ligação proteica do tenoxicam, é necessária precaução quando os níveis de albuminas plasmáticas estiverem muito reduzidos (vide item "Advertências e precauções").

Segurança pré-clínica

O tenoxicam não provocou efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou teratogênicos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TILONAX® é contraindicado para pacientes:

- com reconhecida hipersensibilidade a tenoxicam, a qualquer componente do produto ou a outros anti-inflamatórios não esteroides;
- nos quais os salicilatos ou outros anti-inflamatórios não esteroides tenham induzido sintomas de asma, rinite ou urticária;

- com perfuração ou sangramento gastrintestinal, ativo ou pregresso, relacionado à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs);
- com úlcera / hemorragia péptica recorrente ativa ou pregressa (dois ou mais episódios distintos comprovados de sangramento ou ulceração);
- com insuficiência cardíaca grave, como ocorre com os outros AINEs;
- gestantes, no terceiro trimestre de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso concomitante de tenoxicam com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2, deve ser evitado.
Os efeitos adversos podem ser minimizados por meio do uso da menor dose eficaz, durante o menor período, suficientes para controlar os sintomas (vide "Perfuração, ulceração e sangramento gastrintestinal" e "Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares" a seguir e item "Posologia e modo de usar").
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, como deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.
Perfuração, ulceração e sangramento gastrintestinal
Perfuração, ulceração e sangramentos gastrintestinais podem ser fatais e têm sido relatados com todos os AINEs, incluindo **TILONAX®**, em qualquer período do tratamento, com ou sem sinais de alerta ou antecedentes de eventos gastrintestinais graves. Os estudos realizados até o momento não identificaram nenhum subgrupo de pacientes sem risco para desenvolvimento de sangramento e úlcera péptica.
Os idosos têm frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente perfuração e sangramento gastrintestinal, que podem ser fatais. Pacientes debilitados parecem ter menor tolerância a sangramento ou ulceração do que outros pacientes. A maioria dos eventos gastrintestinais fatais associados a AINEs ocorreu em pacientes idosos e / ou debilitados. O risco de sangramento, ulceração ou perfuração gastrintestinal é maior com doses maiores de AINEs, em pacientes com histórico de úlcera (particularmente se associada a hemorragia ou perfuração) e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Deve-se considerar uma terapia combinada com agentes protetores (por exemplo: misoprostol ou inibidores de bomba de prótons) para esses pacientes e para os que necessitem concomitantemente de ácido acetilsalicílico em dose baixa ou de outros medicamentos com possibilidade de aumentar o risco gastrintestinal (vide item "Interações medicamentosas").
Os AINEs devem ser administrados com cautela a pacientes com histórico de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que sua condição pode ser exacerbada. Pacientes com histórico de toxicidade gastrintestinal, particularmente idosos, devem informar sobre sintomas abdominais anormais (principalmente sangramento gastrintestinal), particularmente nos estágios iniciais do tratamento.
Caso ocorra ulceração péptica ou sangramento gastrintestinal, **TILONAX®** deve ser imediatamente descontinuado.
Pacientes que estejam recebendo, concomitantemente, medicação que possa aumentar o risco de ulceração ou sangramento, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes (como varfarina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetários (como aspirina), devem ser orientados.
Reações cutâneas
Reações cutâneas graves, que podem até ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e dermatite esfoliativa) já foram descritas com a utilização de tenoxicam. Os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas e monitorados cuidadosamente quanto a reações na pele. O maior risco para ocorrência de SSJ ou NET ocorre dentro das primeiras semanas de tratamento.
Se os sintomas ou sinais da SSJ ou NET (por exemplo, erupção cutânea progressiva, muitas vezes com bolhas nas lesões das mucosas) estiverem presentes, o tratamento com tenoxicam deve ser descontinuado.
Os melhores resultados no manejo da SSJ e NET se devem ao diagnóstico precoce e à suspensão imediata de qualquer medicamento suspeito. A retirada precoce está associada com um melhor prognóstico.
Em caso de SSJ com o uso de tenoxicam, o tratamento com **TILONAX®** não deve ser reiniciado.
Efeitos hematológicos
Os anti-inflamatórios não esteroides inibem a síntese renal das prostaglandinas e podem, portanto, determinar reações indesejáveis sobre a hemodinâmica renal e sobre o equilíbrio hidroeletrolítico. Por esse motivo, é importante controlar adequadamente a função cardíaca e renal (ureia, creatinina, aparecimento de edemas, aumento de peso, etc.), quando da administração de **TILONAX®** a pacientes com potencial de risco para desenvolver insuficiência renal, tais como doença renal preexistente, insuficiência renal em diabéticos, cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, hipovolemia, uso concomitante de medicamentos com conhecido potencial nefrotóxico, diuréticos e corticosteroides. Esse grupo de pacientes é considerado de alto risco no pré e pós-operatório de grandes cirurgias, por causa da possibilidade de grande sangramento. Por essa razão, esses pacientes necessitam de acompanhamento especial durante o período pós-operatório e de convalescença. O tenoxicam inibe a agregação plaquetária e pode ocasionar perturbação na hemostasia.
TILONAX® não apresenta influência significativa sobre os fatores de coagulação sanguínea, tempo de coagulação, tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina ativado. Portanto, pacientes com distúrbios da coagulação ou que estejam recebendo medicamentos que possam interferir com a hemostasia devem ser cuidadosamente observados quando **TILONAX®** for usado.
Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares
Pacientes com histórico de hipertensão e / ou insuficiência cardíaca congestiva leve ou moderada devem ser monitorados e orientados adequadamente, porque foram descritos retenção de fluido e edema em associação com AINEs.
Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2) e alguns AINEs (particularmente em altas doses e em tratamentos prolongados) pode estar associado a pequeno aumento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e / ou doença cerebrovascular somente devem ser tratados com **TILONAX®** após cuidadosa avaliação. Também é necessária avaliação cuidadosa antes de se iniciar um tratamento prolongado em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).
Efeitos oculares

Recomenda-se exame oftalmológico em pacientes que desenvolverem distúrbios da visão, porque foram relatados efeitos adversos oftalmológicos com o uso de anti-inflamatórios não esteroides, incluindo **TILONAX®**.

Efeitos antipiréticos

Como ocorre com os demais anti-inflamatórios não esteroides, **TILONAX®** pode mascarar os sintomas habituais de infecção.

Exames laboratoriais prévios

Por causa da acentuada ligação de tenoxicam às proteínas plasmáticas, recomenda-se cautela quando os níveis de albumina plasmática estiverem muito abaixo do normal.

Idosos

Os idosos têm frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais (vide "Farmacocinética em populações especiais" no item "Características farmacológicas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículo e operar máquinas

Pacientes que apresentem reações adversas como vertigens, tontura ou distúrbios visuais devem evitar dirigir veículos ou manuseio de máquinas que requeiram atenção.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de má formação cardíaca e de gastrosquise depois do uso de inibidores da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de má formação cardíaca foi aumentado de menos de 1%, para aproximadamente 1,5%. O risco é associado ao aumento da dose e duração do tratamento.

Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandina demonstrou o aumento da perda de implantação previa e posterior, bem como letalidade embrio-fetal. Adicionalmente, incidências aumentadas de várias más formações, incluindo cardiovascular, foram reportadas em animais que administraram inibidores da síntese de prostaglandina durante o período organogenético.

Durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, tenoxicam não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se tenoxicam for utilizado por mulheres que estão tentando engravidar, ou durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez, a dose deve ser mantida a mais baixa possível, bem como o tratamento deverá ser curto.

Durante o terceiro trimestre da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandina podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, a qual poderá progredir para falha renal com oligohidrâmnios.

Os inibidores da síntese de prostaglandina podem expor a mãe e o neonato, durante o período final da gravidez, a:

- possível prolongação do tempo de sangramento e efeito anti-agregante, o qual pode ocorrer até mesmo em doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, resultando em um atraso ou prolongação do trabalho de parto.

Consequentemente, **TILONAX®** é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Não existe evidência de reação adversa em lactentes de mulheres em uso de **TILONAX®**. Contudo, deve-se suspender o aleitamento ou descontinuar o tratamento.

Até o momento, não há informações de que o **TILONAX® (**tenoxicam) possa causar doping.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acetilsalicilato e salicilatos: salicilatos aumentam o clearance e o volume de distribuição dos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo tenoxicam, e diminuem a média das concentrações plasmáticas mínimas no estado de equilíbrio de tenoxicam, competindo pelos locais de ligação das proteínas plasmáticas. O tratamento concomitante com salicilato ou outros anti-inflamatórios não esteroides não é recomendado, por causa do risco aumentado de reações adversas.

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação de serotonina: há risco aumentado de sangramento gastrintestinal (vide item "Advertências e precauções") quando agentes antiplaquetários (tais como a aspirina) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina são administrados em combinação com AINEs.

Metotrexato: a administração concomitante de alguns anti-inflamatórios não esteroides e metotrexato tem sido associada à redução da secreção tubular renal do metotrexato, ao aumento das concentrações plasmáticas do metotrexato e à toxicidade severa dessa mesma substância. Portanto, recomenda-se cautela quando **TILONAX®** for administrado concomitantemente com metotrexato.

Lítio: uma vez que tenoxicam pode diminuir o clearance renal do lítio, a administração concomitante dessas duas substâncias pode ocasionar aumento das concentrações plasmáticas e da toxicidade do lítio. As concentrações plasmáticas de lítio devem ser cuidadosamente monitoradas.

Diuréticos e anti-hipertensivos: como ocorre com outros agentes anti-inflamatórios não esteroides em geral, **TILONAX®** não deve ser administrado concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio. Sabe-se que existe interação entre essas duas classes de compostos que pode causar hipercalemia e insuficiência renal. Não foi observada interação clinicamente significativa entre tenoxicam e furosemida. Porém, tenoxicam diminui o efeito da hidroclorotiazida na redução da pressão sanguínea. Como ocorre com outros agentes anti-inflamatórios não esteroides, **TILONAX®** pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores alfa-adrenérgicos, dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando **TILONAX®** foi administrado concomitantemente com atenolol. Durante os estudos clínicos, não foram relatados casos de interação em pacientes tratados concomitantemente com digitálicos. Portanto, a administração simultânea de tenoxicam e de digoxina parece não implicar maiores riscos.

Antiácidos e antagonistas de receptores-H2: nenhuma interação clinicamente significativa tem sido encontrada durante administração concomitante de antiácidos e cimetidina nas doses recomendadas.

Probenecida: coadministração de probenecida com tenoxicam pode aumentar a concentração plasmática de tenoxicam. O significado clínico dessa observação ainda não foi estabelecido.

Anticoagulantes: nenhuma interação clinicamente significativa tem sido encontrada com administração concomitante de varfarina e femprocumona e heparina de baixo peso molecular nas doses recomendadas. Contudo, assim como para outros anti-inflamatórios não esteroides, é recomendado monitoramento cuidadoso, quando o paciente estiver recebendo anticoagulante concomitantemente.

Antidiabéticos orais: o efeito clínico dos hipoglicemiantes orais glibornurida, glibenclamida e tolbutamida não foi modificado por **TILONAX®**. Contudo, assim como para outros anti-inflamatórios não esteroides, é recomendado monitoramento cuidadoso quando o paciente estiver recebendo hipoglicemiantes orais concomitantemente.

Colestiramina: colestiramina pode aumentar a depuração e reduzir a meia-vida de tenoxicam.

Dextrometorfano: a administração concomitante de tenoxicam e dextrometorfano pode aumentar o efeito analgésico em comparação com a monoterapia.
Álcool: não há interação farmacodinâmica significativa entre **TILONAX®** e álcool.
Alimento: a extensão da absorção de tenoxicam não é influenciada pelo alimento, mas o tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática (Cmáx) pode ser mais prolongado do que no estado de jejum.
Ciclosporina: risco aumentado de nefrotoxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
TILONAX® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC), protegido da luz e da umidade. **TILONAX®** possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.
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.
TILONAX® é um comprimido revestido, circular, biconvexo, sulcado, de coloração amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos de **TILONAX®** devem ser ingeridos por via oral, com um pouco de água. Recomenda-se o uso de **TILONAX®** durante ou imediatamente após uma refeição.
Posologia habitual: os efeitos adversos podem ser minimizados por meio do uso da menor dose eficaz durante o menor período necessário para controlar os sintomas (vide item "Advertências e precauções"). Para todas as indicações, exceto para dismenorreia primária, dor pós-operatória e gota aguda, recomenda-se uma dose diária de 20 mg. A dose recomendada para dismenorreia primária é de 20 mg/dia para dor leve a moderada e 40 mg/dia para dor mais intensa. Para dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 5 dias. Em crises agudas de gota a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 2 dias e, em seguida, 20 mg diários durante os próximos 5 dias.
Em casos de doenças crônicas, o efeito terapêutico de tenoxicam manifesta-se logo após o início do tratamento, e a resposta aumenta progressivamente no decorrer do tratamento. Em casos de doenças crônicas, nos quais é necessário o tratamento por longo prazo, doses superiores a 20 mg não são recomendadas, pois isso aumentaria a incidência e a intensidade das reações adversas sem aumento significativo da eficácia.
Instruções posológicas especiais: em princípio, a posologia anteriormente recomendada aplica-se a pacientes com doença renal ou hepática. Por causa da falta de experimentação clínica, ainda não foi estabelecida a posologia para crianças e adolescentes.
Pacientes Idosos: os idosos estão sob risco aumentado de consequências sérias oriundas de reações adversas. Se um AINE é considerado necessário, a menor dose efetiva deverá ser administrada, para o menor tempo possível de tratamento. O paciente deverá ser monitorado regularmente quanto ao sangramento do trato gastrintestinal durante o tratamento com AINEs.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Experiência com estudos clínicos
Com base em estudos clínicos que incluíram grande número de pacientes, **TILONAX®** foi geralmente bem tolerado na dose recomendada. Em geral, as reações adversas relatadas foram brandas e transitórias. A maioria dos eventos adversos mais comuns observados, relacionados aos AINEs, são de natureza gastrintestinal. Úlceras pépticas, perfuração ou sangramento gastrintestinal, ás vezes fatal, particularmente em idosos, podem ocorrer. Náusea, vômito, diarreia, flatulência, constipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn foram reportados com a administração de AINEs. Menos frequentemente, gastrite foi observada.
Somente em pequena proporção de pacientes foi necessário interromper o tratamento por causa das reações adversas.
As reações adversas relatadas para **TILONAX®** estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência:
Reação muito comum (≥ 1/10)
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)
Reação muito rara (< 1/10.000)
Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e sistema linfático
Reações com frequência desconhecida: anemia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico
Reações com frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, tais como dispneia, asma, reações anafiláticas, angioedema.
Distúrbios do metabolismo e nutrição
Reação incomum: redução do apetite.
Distúrbios psiquiátricos
Reação incomum: distúrbio do sono.
Reação com frequência desconhecida: estado confusional, alucinação.
Distúrbios do sistema nervoso
Reação comum: tontura, dor de cabeça.
Reação com frequência desconhecida: parestesia, sonolência.
Distúrbios oculares
Reações com frequência desconhecida: distúrbios visuais (como deficiência visual e visão turva).
Distúrbios da orelha e do labirinto
Reação incomum: vertigem.
Distúrbios cardíacos
Reação incomum: palpitações.
Reação com frequência desconhecida: insuficiência cardíaca.
Distúrbios vasculares
Reação com frequência desconhecida: hipertensão, vasculites.

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores COX-2) e alguns AINEs (particularmente em altas doses e em tratamentos de longa duração) pode estar associado a pequeno aumento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).
Embora não tenha sido mostrado aumento de eventos trombóticos, tais como infarto do miocárdio, com tenoxicam, os dados são insuficientes para excluir tais riscos.
Distúrbios gastrintestinais
Reação comum: desconforto gástrico, epigástrico e abdominal, dispepsia, náusea.
Reação incomum: hemorragia gastrintestinal, (incluindo hematêmese e melena), úlceras gastrintestinais, constipação, diarreia, vômito, ulceração da boca, gastrite, boca seca.
Reação muito rara: pancreatite.
Frequência desconhecida: perfuração gastrintestinal, exacerbação da colite e doença de Crohn, flatulência.
Distúrbios hepatobiliares
Reação incomum: aumento das enzimas hepáticas.
Reação com frequência desconhecida: hepatite.
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo
Reação incomum: prurido, erupção cutânea, eritema, exantema, urticária.
Reação muito rara: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram reportados.
Frequência desconhecida: reação de fotossensibilidade.
Distúrbios do sistema renal e urinário
Reação incomum: aumento de ureia, creatinina no sangue.
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama
Frequência desconhecida: infertilidade feminina.
Casos isolados de infertilidade feminina foram relatados com drogas que inibem a síntese de cicloxigenase / prostaglandina, incluindo tenoxicam.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração
Reação incomum: fadiga, edema.
Experiência pós-comercialização
O perfil de segurança dado pela experiência pós-comercialização é compatível com a experiência dos estudos clínicos.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Em geral, pacientes em situação e superdose por uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são assintomáticos. A superdose por AINEs causa apenas pequenos distúrbios gastrintestinais e no sistema nervoso central. Foram relatados casos isolados de toxicidade mais grave após a ingestão de quantidade considerável de tenoxican, que incluem convulsões, coma, insuficiência renal e parada cardiorrespiratória. Disfunção hepática, hipotrombinemia e acidose metabólica também foram reportados.
Em caso de superdose, tratamento de suporte apropriado é indicado, bem como a descontinuação do medicamento. Antiácidos e inibidores da bomba de prótons também podem ser indicados. Não há antídoto específico. A diálise não elimina significativamente os AINEs da corrente sanguínea.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.1560.0188
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim
CRF/GO: 5122

Fabricado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias, 3651 – Bairro Bicas
CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20 – Indústria Brasileira

Registrado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

CAC: 0800 707 1212

PAPEL

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/09/2019.

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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentação relacionada**
06/12/2016	2563141/16-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Adequação à bula do medicamento referência Tilatil, publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 10/10/2016. - Inclusão da frase de intercambialidade.	VPS	Comprimido revestido 20mg
09/12/2019	3397837/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Adequação à bula do medicamento referência Tilatil, publicada no Bulário eletrônico da Anvisa em 10/09/2019 com alterações nos itens: -Interações Medicamentosas; -Reações Adversas.	VPS	Comprimido revestido 20mg
_____	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	9. Reações Adversas – Adequação à RDC 406/2020	VPS	Comprimido revestido 20mg