

Piroxicam

Prati-Donaduzzi

Cápsula dura

20 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

piroxicam

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 20 mg em embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

piroxicam.....20 mg

excipiente q.s.p.....1 cápsula dura

Excipientes: amido, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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 osteoartrite. 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 Bibliográficas

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 osteoarthritis: A multicenter study in general practice involving 1218 patients*. *J Int Med Res*, 1979, 7: 335.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: 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 prostanoídes, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclo-oxigenase;
- inibição da agregação dos neutrófilos;
- inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição da liberação de enzimas lisossômicas 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* não revelaram 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.

Farmacocinética

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 20 mg/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 10 mg e 20 mg e geralmente alcançam o pico dentro de 3 a 5 horas após a administração. A dose única de 20 mg geralmente produz níveis de pico plasmático de piroxicam de 1,5 a 2 mcg/mL, enquanto que a concentração plasmática máxima do fármaco, após ingestão diária contínua de 20 mg de piroxicam, usualmente se estabiliza entre 3 e 8 mcg/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 40 mg/dia nos primeiros 2 dias, seguida de 20 mg/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 20 mg 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 significativamente 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 de dissolução instantânea 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 de dissolução instantânea é bioequivalente a cápsulas quando administrado em doses únicas diárias. Estudos de doses únicas demonstraram bioequivalência quando os comprimidos de dissolução instantânea 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 **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 0,3 mg/kg/dia a 25 mg/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 gastrointestinal. 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

Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrointestinais; 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. Este medicamento não pode ser administrado a pacientes que desenvolveram os sintomas de asma, pólipos nasais, 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 COX-2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras e sangramento gastrointestinais.

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 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 **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 o 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 piores pela retenção de líquidos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos gastrointestinais (GI): os AINEs, incluindo piroxicam, podem causar reações adversas gastrointestinais graves (GI) incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal. A administração de doses superiores a 20 mg por dia leva a um aumento do risco de efeitos colaterais gastrointestinais. Evidências de estudos observacionais sugerem que piroxicam pode estar associado com alto risco de toxicidade gastrointestinal grave, em relação a outros AINEs. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal durante o tratamento com piroxicam, o uso do medicamento deve ser interrompido. Os pacientes com maior risco de desenvolverem este tipo de complicação gastrointestinal com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes utilizando concomitantemente ácido acetilsalicílico, corticosteroides, inibidores seletivos de recaptação da serotonina e pacientes que ingeriram álcool ou pacientes com história anterior ou ativa de doença gastrointestinal, como ulceração, sangramento gastrointestinal ou condições inflamatórias. Portanto, piroxicam deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **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 **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 **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética e 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 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.

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 **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética – Farmacogenética**).

Uso com anticoagulantes orais: o uso concomitante de AINEs, incluindo piroxicam, com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento gastrointestinal e não-gastrointestinal e, deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (p. ex., apixabana, dabigatрана e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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 ciclo-oxigenase. 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 oligodrânio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando piroxicam devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

Primeiro e segundo trimestre de gravidez: **este medicamento 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: **este medicamento é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar 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 veículos ou operar máquinas: o efeito de piroxicam sobre a habilidade de dirigir veículos 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 (por 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 ciclo-oxigenase, 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 com inibidores 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 (AUC_{0-120h}) e C_{max} 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 gastrointestinal 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

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, de cor vinho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dosagem deste medicamento 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 20 mg ao dia, em dose única. A maioria dos pacientes pode ser mantida com 20 mg ao dia (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Efeitos gastrointestinais**).

Gota aguda: devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), este medicamento 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 gastrointestinais graves (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Iniciar a terapia com uma única dose de 40 mg ao dia, seguida nos próximos 4 a 6 dias por 40 mg/dia, em dose única ou fracionada. Piroxicam não é indicado para o tratamento prolongado da gota.

Distúrbios musculoesqueléticos agudos: devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), este medicamento 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 gastrointestinais graves (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Deve-se iniciar a terapia com 40 mg ao dia, nos primeiros 2 dias, em dose única ou fracionada. Para os 7 a 14 dias restantes, a dose deve ser reduzida para 20 mg ao dia.

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

Dismenorreia primária aguda: devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), este medicamento 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 gastrointestinais graves (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O tratamento da dismenorreia primária é iniciado assim que surgirem os sintomas, com a dose inicial recomendada de 40 mg em dose única diária nos dois primeiros dias. O tratamento pode continuar, se necessário, com 20 mg/dia em dose única diária por 1 ou 3 dias se necessário.

Dose omitida: caso o paciente se esqueça de tomar este medicamento 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: este medicamento, na forma oral (cápsulas), deve ser engolido inteiro com um pouco de água.

A dose total de piroxicam administrada sob a forma combinada de cápsulas, comprimidos solúveis, comprimidos sublinguais, supositórios e injeções intramusculares não deve exceder a dose máxima diária recomendada nas indicações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O piroxicam em geral é bem tolerado. Sintomas gastrointestinais 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 20 mg/dia de piroxicam, administrados em doses diárias únicas ou fracionadas, são significativamente menos irritantes ao trato gastrointestinal que o ácido acetilsalicílico.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: anemia, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: anafilaxia, "doença do soro".

Distúrbios do metabolismo e nutricional: anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retenção de líquidos.

Distúrbios psiquiátricos: depressão, pesadelos, alucinações, insônia, confusão mental, alterações do humor, irritação.

Distúrbios do sistema nervoso: meningite asséptica, tontura, cefaleia, parestesia, sonolência, vertigem.

Distúrbios oftálmicos: visão turva, irritações oculares, edema dos olhos.

Distúrbios do ouvido e labirinto: disfunção auditiva, tinido.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios vasculares: vasculite, hipertensão.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: broncoespasmo, dispneia, epistaxe.

Distúrbios gastrointestinais: desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, desconforto epigástrico, flatulência, gastrite, sangramento gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), indigestão, náuseas, pancreatite, perfuração, estomatite, úlcera, vômitos (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Efeitos gastrointestinais**).

Distúrbios hepatobiliar: casos fatais de hepatite e icterícia.

Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: diminuição da fertilidade feminina.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, púrpura não trombocitopênica (Henoch-Schoenlein), onicólise, reações de fotossensibilidade, prurido, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell), urticária, reações vesículo-bolhosas (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reações cutâneas**).

Distúrbios renais e urinários: síndrome nefrótica, glomerulonefrite, nefrite intersticial, insuficiência renal.

Distúrbios gerais: edema (principalmente no tornozelo) e mal-estar.

Exames laboratoriais: anticorpos antinucleares (ANA) positivos, elevações reversíveis de nitrogênio da ureia sanguínea (BUN) e da creatinina, diminuição da hemoglobina e do hematócrito sem associação evidente com sangramento gastrointestinal, aumento dos níveis de transaminase, aumento ou diminuição de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 gastrointestinal. Podem ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, embora sejam raros (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Efeitos cardiovasculares, Hipertensão, Efeitos gastrointestinais e Efeitos renais**). Em caso de superdose com piroxicam recomenda-se tratamento sintomático e de suporte. Não há antídotos específicos. 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.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0155

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/10/2017.



Histórico de alteração para a 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.
30/01/2017	0161766/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.
19/12/2016	2617485/16-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	Embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.
23/11/2015	1018231/15-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.

27/03/2015	0272387155	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 10, 15, 50, 80, 120, 280 ou 300 cápsulas duras.
28/01/2014	0065119/14-2	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-