

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1.NOME DO MEDICAMENTO

Feldene 20 mg/1 ml solução injectável

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Feldene contém, como substância ativa, o piroxicam na dosagem de 20 mg por 1 ml de solução injectável para via intramuscular (ampolas de 1 ml).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – 0,42 mg/1 ml (sob a forma de fosfato monossódico mono-hidratado)

Etanol – 100 mg/1 ml

Álcool benzílico – 20 mg/1 ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide (AINE). Piroxicam está indicado no alívio sintomático da osteoartrose (artrose, doença articular degenerativa), artrite reumatoide e espondilite anquilosante. Devido ao seu perfil de segurança (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4), piroxicam não é uma opção de primeira linha, no caso de estar indicado um AINE.

A decisão de preservar piroxicam deve ser baseada numa avaliação individual dos riscos globais para o doente (ver secções 4.3 e 4.4).

A solução injectável para via intramuscular de piroxicam doseada a 20 mg não está indicada em crianças com peso inferior a 45 kg.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

A solução injectável de piroxicam para via intramuscular está indicada no tratamento inicial de situações agudas e nas exacerbações agudas de situações crónicas.

Para continuação do tratamento deve utilizar-se a via oral (cápsulas ou comprimidos) ou a via retal (supositórios). A dose de piroxicam a administrar por via intramuscular é idêntica à dose de piroxicam a administrar por via oral.

Artrite reumatoide, osteoartrose (artrose, doença articular degenerativa), espondilite anquilosante:

A prescrição de piroxicam deve ser iniciada por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com doenças reumáticas inflamatórias ou degenerativas.

A dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados pela utilização da menor dose diária eficaz, durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas. O benefício e tolerabilidade do tratamento devem ser revistos no espaço de 14 dias. Se for considerado necessário continuar o tratamento, este deve ser monitorizado frequentemente.

Visto que o piroxicam demonstrou estar associado a um aumento do risco de complicações gastrointestinais, deve ser cuidadosamente considerada a necessidade de uma terapêutica combinada com fármacos gastro protetores (por ex. misoprostol ou inibidor da bomba de prótons), em particular nos doentes idosos.

O fármaco deve ser administrado uma vez ao dia.

Doentes com afeção hepática

O efeito da afeção hepática sobre a farmacocinética do piroxicam não foi estabelecido, contudo, grande parte do piroxicam é eliminado através do metabolismo hepático. Consequentemente, os doentes com afeção hepática poderão necessitar de doses de piroxicam inferiores comparativamente aos doentes com a função hepática normal.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do piroxicam foi estudada em doentes com compromisso renal. Os estudos indicam que os doentes com compromisso renal ligeiro a moderado poderão não necessitar de ajuste posológico. Contudo, não são conhecidas as propriedades farmacocinéticas do piroxicam em doentes com compromisso renal grave ou em doentes hemodialisados.

Doentes idosos

Tal como os outros AINEs, o piroxicam deverá ser administrado com precaução em doentes com mais de 65 anos.

Administração:

Na administração de Feldene 20 mg/1 ml solução injectável por via intramuscular devem respeitar-se as condições de assepsia e a injeção deve ser dada num músculo relativamente grande. O local preferido é o quadrante superior externo da nádega (i.e. gluteus maximus). Como sucede com todas as injeções intramusculares, é necessário aspirar a fim de evitar a injeção num vaso sanguíneo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, reação cutânea prévia ao piroxicam (independentemente da gravidade), a outros AINEs e a outros medicamentos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de ulceração, hemorragia ou perfuração gastrointestinal.
- História clínica de doenças gastrointestinais que predispõem para distúrbios hemorrágicos como a colite ulcerosa, doença de Crohn, cancro gastrointestinal ou diverticulite.
- Doentes com úlcera péptica ativa, doença gastrointestinal inflamatória ou hemorragia gastrointestinal.
- Uso concomitante de outros AINEs, incluindo AINEs seletivos para Cox-2 e ácido acetilsalicílico em doses analgésicas.
- Uso concomitante de anticoagulantes.
- Antecedentes de reações medicamentosas alérgicas graves, de qualquer tipo, particularmente reações cutâneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica.
- O piroxicam não deve ser administrado a doentes aos quais o ácido acetilsalicílico e outros AINEs causaram sintomas de asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária.
- Insuficiência cardíaca grave.
- Tratamento da dor pós-operatória após cirurgia de bypass da artéria coronária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas.

O benefício clínico e a tolerabilidade devem ser reavaliados periodicamente e o tratamento deve ser imediatamente interrompido ao primeiro aparecimento de reações cutâneas ou efeitos gastrointestinais relevantes

Efeitos gastrointestinais (GI), risco de ulceração GI, hemorragia, e perfuração

Os AINEs, incluindo o piroxicam, podem causar efeitos gastrointestinais graves incluindo hemorragia, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou intestino grosso, que poderão ser fatais. Estes efeitos adversos graves podem ocorrer em qualquer altura, com ou sem sintomas de aviso, em doentes tratados com AINEs.

A exposição de curta e longa duração aos AINEs tem um risco acrescido de efeitos GI graves. A administração de doses superiores a 20 mg por dia tem um risco aumentado de efeitos adversos gastrointestinais. A evidência de estudos observacionais sugere que o piroxicam pode estar associado a um elevado risco de toxicidade gastrointestinal grave, relativamente a outros AINEs.

Os doentes com fatores de risco significativo para efeitos GI graves só devem ser tratados com piroxicam após uma avaliação cuidadosa (ver secções 4.3 e abaixo).

Deve ser cuidadosamente considerada a possível necessidade de uma terapêutica combinada com agentes gastro protetores (por ex. misoprostol ou inibidor da bomba de prótons) (ver secção 4.2).

Complicações GI graves

Identificação de indivíduos em risco

O risco para desenvolver complicações GI graves aumenta com a idade, sendo que a idade superior a 70 anos está associada a um risco elevado de complicações. A administração a doentes com idades superiores a 80 anos deve ser evitada.

Doentes a tomar concomitantemente corticosteroides orais, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico em baixas doses, estão sujeitos a um risco acrescido de complicações GI graves (ver abaixo e secção 4.5). Como com outros AINEs, a utilização de piroxicam em associação com agentes gastro protetores (por ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada nestes doentes em risco.

Doentes e médicos devem estar alerta para sinais e sintomas de ulceração GI e/ou hemorragia durante o tratamento com piroxicam. Deve ser pedido aos doentes que notifiquem qualquer sintoma abdominal novo ou pouco comum durante o tratamento. Caso se suspeite de uma complicação gastrointestinal durante o tratamento, o piroxicam deve ser interrompido imediatamente e deve ser considerada uma avaliação clínica e tratamento adicional.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Tem sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINEs, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Não existem dados suficientes para eliminar o risco de ocorrência destes efeitos aquando da utilização de piroxicam.

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica, e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com piroxicam após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com fatores de risco cardiovascular (ex.: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos).

Reações Cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET) com o uso sistémico de piroxicam.

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas das reações cutâneas e devem ser atentamente monitorizados. O risco de ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) é maior durante as primeiras semanas de tratamento.

Se existirem sinais ou sintomas de SSJ ou de NET (ex.: erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões mucosas), o tratamento com Feldene deve ser descontinuado.

O diagnóstico precoce e a descontinuação imediata do medicamento suspeito permitem a obtenção de melhores resultados na abordagem de SSJ e de NET. A descontinuação precoce está associada a um melhor prognóstico.

Se o doente tiver desenvolvido SSJ ou NET com o uso de piroxicam, este não deve ser reiniciado em qualquer circunstância.

Em casos raros, os AINEs podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Estes agentes inibem a síntese renal de prostaglandinas, as quais desempenham um papel importante na manutenção da perfusão renal em doentes com diminuição do fluxo sanguíneo renal e da volémia. Nestes doentes, a administração dum AINE pode precipitar uma insuficiência renal transitória, que é tipicamente seguida da recuperação ao estado anterior após suspensão da terapêutica com o AINE. Os doentes em maior risco dum tal reação são aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal manifesta. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados enquanto estiverem a ser medicados com AINEs.

Atendendo a casos descritos de efeitos adversos oculares com os AINEs, recomenda-se que sejam submetidos a exame oftalmológico todos os doentes que apresentem queixas oftalmológicas durante o tratamento com o piroxicam.

Metabolizadores fracos dos substratos CYP2C9

A administração de piroxicam em doentes que sejam, ou se suspeite serem, metabolizadores fracos CYP2C9 com base na história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9, deve ser efetuada com precaução, uma vez que poderão ter níveis plasmáticos anormalmente elevados devido à depuração metabólica reduzida (ver secção 5.2).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml de solução injectável, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém 100 mg de etanol (álcool) por 1 ml de solução injectável, equivalente a 2,54 ml de cerveja e a 1,06 ml de vinho. Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo. Para ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia.

Este medicamento contém 20 mg de álcool benzílico por 1 ml de solução injectável, pelo que não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode causar reações tóxicas e anafilactóides em crianças até 3 anos de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Anticoagulantes

Os AINEs, incluindo o piroxicam, podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina. Portanto, a utilização concomitante de piroxicam com anticoagulantes, como a varfarina, deve ser evitada (ver secção 4.4).

Têm sido relatados casos raros de hemorragia com a administração de piroxicam a doentes recebendo tratamento concomitante com anticoagulantes cumarínicos. Estes doentes deverão ser

sujeitos a uma monitorização apertada caso seja necessária a administração concomitante de piroxicam e anticoagulantes orais.

O piroxicam, tal como os outros AINEs, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de hemorragia. Este efeito deve ser tomado em consideração quando se determina o tempo de hemorragia.

Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina

Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Estudos efetuados no homem mostraram que a administração concomitante de piroxicam e ácido acetilsalicílico determinava uma redução dos níveis plasmáticos do piroxicam para cerca de 80% dos valores normais.

Antiácidos

A administração concomitante de antiácidos não teve efeito sobre os níveis plasmáticos de piroxicam quando administrado por via oral.

Ciclosporina

Aumento do risco de nefrotoxicidade.

Colestiramina

A colestiramina demonstrou aumentar a clearance oral e diminuir a semivida do piroxicam. Para minimizar esta interação, é recomendada a administração do piroxicam pelo menos 2 horas antes ou 6 horas após a administração da colestiramina

Corticosteroides

Aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Digoxina e Digitoxina

A administração concomitante de digoxina, ou digitoxina, não afeta os níveis plasmáticos de piroxicam ou de qualquer um destes fármacos.

Lítio e outros agentes de ligação às proteínas

A ligação do piroxicam às proteínas é muito elevada e por isso é de admitir que este medicamento desloque outros fármacos ligados às proteínas. A administração de piroxicam a doentes medicados simultaneamente com fármacos de elevada fixação às proteínas exige uma monitorização apertada por parte do médico quanto a eventuais alterações posológicas. Há referências de que os AINEs, incluindo o piroxicam, aumentam os níveis plasmáticos do lítio no estado estacionário. Recomenda-se que estes níveis sejam monitorizados quando a terapêutica pelo piroxicam é iniciada, ajustada ou interrompida.

Cimetidina

Os resultados de dois estudos independentes indicam um ligeiro mas significativo aumento na absorção de piroxicam (administrado por via oral) após a administração da cimetidina, mas sem alterações significativas nos parâmetros de eliminação. A cimetidina aumenta a área sob a curva (AUC 0-120 horas) e a C_{max} de piroxicam em, aproximadamente, 13 a 15%. As constantes da taxa de eliminação e a semivida não apresentam diferenças significativas. É improvável que tenha importância clínica o pequeno, mas significativo, aumento registado na absorção.

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII)

Os AINEs podem provocar a retenção de líquidos, sódio e potássio, podendo ainda interferir com a ação natriurética dos diuréticos. Estas propriedades deverão ser tidas em conta quando os AINEs são prescritos a doentes com insuficiência cardíaca e/ou hipertensão, uma vez que podem ser responsáveis por um agravamento destas condições.

Os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AAIL e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar piroxicam em associação com um IECA ou AAIL. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.

Metotrexato

Diminuição da eliminação do metotrexato.

Tacrolimus

Possibilidade um aumento do risco de nefrotoxicidade quando se administra AINEs concomitantemente com tacrolimus.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade:

Com base no mecanismo de ação, a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (incluindo o piroxicam) pode atrasar ou impedir a rutura dos folículos ováricos, o que está associado a infertilidade reversível em algumas mulheres. No caso de mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou cuja infertilidade esteja a ser investigada, deverá ser considerada a descontinuação de anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o piroxicam.

Gravidez:

Embora nenhum efeito teratogénico tenha sido observado em modelos animais, o uso do piroxicam não é recomendado durante a gravidez. O piroxicam inibe a síntese e a secreção de prostaglandinas mediante uma inibição reversível da enzima ciclooxigenase. Tal como se verifica com outros AINEs, este efeito associa-se a uma incidência aumentada de parto distócico e de prolongamento do trabalho de parto, quando a administração medicamentosa prossegue até uma fase tardia da gravidez. Os AINEs são também conhecidos por induzirem na criança pequena a oclusão do ductus arteriosus.

A inibição da síntese da prostaglandina pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese da prostaglandina na fase inicial da gravidez. Nos animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandina demonstrou resultar num aumento da perda pré e pós-implantação.

Aleitamento:

A presença de piroxicam no leite materno foi determinada tanto em fases iniciais de tratamento, como no tratamento prolongado (52 dias). A concentração de piroxicam no leite atingiu valores de cerca de 1% a 3% da concentração plasmática das mães. Durante o tratamento não se verificou acumulação de piroxicam no leite, em relação aos níveis plasmáticos. Não se recomenda o uso do piroxicam na mulher que amamenta bem como no recém-nascido, uma vez que a sua inocuidade clínica ainda não foi estabelecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Atendendo a que foram descritas tonturas, cefaleias, sonolência, alucinações e confusão mental, os doentes devem ter conhecimento de como reagem ao piroxicam antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O piroxicam é geralmente bem tolerado. Os sintomas gastrointestinais constituem os efeitos secundários mais frequentes mas, na maioria dos casos, não interferem com o tratamento.

Afeções do ouvido e do labirinto:
Podem ocorrer acúfenos.

Perturbações gerais:
Embora raramente, já se registaram reações de hipersensibilidade tais como anafilaxia, broncospasmo, urticária/angioedema, vasculite e doença do soro.

Têm sido raramente referidas anomalias metabólicas, tais como hipoglicemia, retenção de líquidos, hiperglicemia, aumento ou diminuição de peso.

Foram relatadas situações de mal-estar.

Cardiopatias e vasculopatias:
Edema, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, têm sido notificados em associação ao tratamento com AINEs.
Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4.).
Raramente, têm sido descritos casos de palpitações.

Doenças do sistema nervoso:
Meningite asséptica, tonturas, dores de cabeça, sonolência, insónia, depressão, nervosismo, alucinações, alterações de humor, perturbações do sono, confusão mental, parestesias e vertigens foram raramente referidos.

Doenças gastrointestinais:
Podem ocorrer, em particular nos idosos, úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais (ver secção 4.4). Náuseas, dispepsia, vômitos, hematemeses, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, exacerbação de colite ou doença de Crohn (ver secção 4.3) têm sido notificados na sequência da administração destes medicamentos. Menos frequentemente têm vindo a ser observados casos de gastrite.

Têm sido descritos casos raros de pancreatite.

Doenças do sangue e do sistema linfático:
Foram observadas diminuições dos valores da hemoglobina e do hematócrito, não associadas a hemorragia gastrointestinal visível, assim como anemia, trombocitopenia, púrpura não-trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), leucopenia e eosinofilia. Anemia aplástica, anemia hemolítica, e epistaxes foram raramente relatados.

Afeções hepatobiliares:
Têm-se observado alterações nos diferentes parâmetros de função hepática. Tal como sucede com a maioria dos AINEs, alguns doentes podem apresentar valores elevados das transaminases séricas durante o tratamento com piroxicam. Estão descritas com o piroxicam reações hepáticas graves, incluindo icterícia e casos de hepatite fatal. Embora tais reações sejam raras impõe-se a suspensão

do tratamento com piroxicam se as provas de função hepática se mantiverem alteradas ou se agravarem, se surgirem sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática, ou se ocorrerem manifestações sistêmicas (por ex. eosinofilia, exantema cutâneo, etc.).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
Foram relatados casos raros de dispneia.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:
Foram notificados casos de infertilidade feminina.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Têm sido referidas reações de hipersensibilidade cutânea, usualmente sob a forma de eczema e prurido. Foram raramente referidas onicólise e alopecia. Reações de fotossensibilidade têm sido raramente associadas ao tratamento. Têm sido raramente descritas reações vesiculares/bolhosas. Muito raro: reações adversas cutâneas graves – foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

Doenças renais e urinárias:
Têm sido descritos aumentos reversíveis de ureia e de creatinina no sangue. E com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), síndrome nefrótica, glomerulonefrite, nefrite intersticial; insuficiência renal.

Afeções oculares:
Têm sido referidos casos de edema palpebral, visão turva e irritação ocular. O exame oftalmoscópico de rotina e os exames com lâmpada de fenda não revelaram sinais de alterações oculares.

Vários:
Em doentes medicados com piroxicam têm-se registado esporadicamente casos de ANA positivo, e dificuldade na audição.

Com a formulação intramuscular tem sido descrita, ocasionalmente, a ocorrência transitória de dor. Ocasionalmente, pode surgir no local da injeção uma reação adversa local (sensação de queimadura), ou lesão dos tecidos (formação de abscesso estéril, necrose do tecido adiposo).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 71 40
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem com piroxicam, está indicada uma terapêutica de suporte e sintomática. Alguns estudos indicam que a administração de carvão ativado pode determinar uma redução na absorção e na reabsorção do piroxicam diminuindo a quantidade de fármaco ativo disponível.

Apesar de, até à data, não existirem estudos, provavelmente a hemodiálise não é útil no aumento da eliminação do piroxicam dado que este fármaco se liga fortemente às proteínas plasmáticas.

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 9.1.6. Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Oxicans, código ATC: M01A C01.

Piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide dotado também de propriedades analgésicas e antipiréticas. A administração de piroxicam pode inibir, no animal de laboratório, o edema, o eritema, a proliferação tecidual, a febre e a dor. A sua atividade é independente da etiologia da inflamação. Embora o seu modo de ação não se encontre completamente esclarecido, estudos independentes, tanto *in vitro* como *in vivo*, mostraram que o piroxicam interatua, em várias fases, nas respostas imunitárias e inflamatórias mediante:

Inibição da síntese de prostanóides, incluindo prostaglandinas, através duma inibição reversível da enzima ciclooxigenase;

Inibição da agregação dos neutrófilos;

Inibição da migração de células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;

Inibição da libertação da enzima lisossômica a partir dos leucócitos estimulados;

Inibição da produção de anião superóxido pelos neutrófilos;

Redução da produção de fator reumatoide, quer sistémica quer no líquido sinovial, em doentes com artrite reumatoide seropositiva.

Está estabelecido que o piroxicam não atua por estimulação do eixo adreno-hipofisário. Estudos *in vitro* não revelaram quaisquer efeitos negativos sobre o metabolismo das cartilagens.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição:

O piroxicam é bem absorvido após administração por via oral ou retal. Há um ligeiro atraso na absorção quando a administração oral se faz com alimentos, sem no entanto afetar a quantidade de piroxicam absorvido. Com uma toma única diária as concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis ao longo do dia. O tratamento contínuo com 20 mg diários durante um ano produz níveis séricos semelhantes aos observados logo que é atingido pela primeira vez o equilíbrio dinâmico.

As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses utilizadas, 10 ou 20 mg, e habitualmente atinge-se um pico plasmático três a cinco horas após a administração. Uma dose única de 20mg geralmente produz um pico plasmático de piroxicam de 1,5 a 2 mcg/ml, enquanto que as concentrações plasmáticas máximas, após ingestão diária de 20 mg de piroxicam, estabilizam entre os 3 e os 8 mcg/ml. Muitos doentes atingem níveis plasmáticos estáveis entre o 7º e o 12º dias.

O tratamento com uma dose de carga de 40 mg diários durante os dois primeiros dias, seguida de 20 mg diários, permite obter níveis plasmáticos estáveis imediatamente após a segunda dose, em aproximadamente 76% dos casos. Estes níveis estáveis, a área sob as curvas e a semivida de eliminação são semelhantes aos observados após um regime de administração de 20 mg diários.

Num estudo comparativo da biodisponibilidade da forma injetável com a forma oral em cápsulas, usando múltiplas doses, mostra que os níveis plasmáticos de piroxicam após administração intramuscular eram significativamente maiores do que os obtidos após administração oral, nos

primeiros 45 minutos do primeiro dia, 30 minutos do segundo e já só durante os primeiros 15 minutos no sétimo dia. Existe bioequivalência entre as duas formulações.

Metabolismo e eliminação:

O piroxicam é extensamente metabolizado e menos do que 5% da dose diária é excretada inalterada pela urina e fezes. A metabolização do piroxicam é predominantemente mediada via citocromo P450 CYP 2C9 no fígado. Uma importante via de metabolização é a hidroxilação do anel piridil da cadeia lateral do piroxicam, seguida de conjugação com o ácido glucurônico e eliminação urinária. No homem a semivida plasmática é de 50 h aproximadamente.

A administração de piroxicam em doentes que sejam, ou se suspeite serem, metabolizadores fracos CYP2C9 com base na história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9, deve ser efetuada com precaução, uma vez que poderão ter níveis plasmáticos anormalmente elevados devido à depuração metabólica reduzida (ver secção 4.4).

Farmacogenética:

A atividade CYP2C9 está reduzida em indivíduos com polimorfismos, tais como polimorfismos CYP2C9*2 e CYP2C9*3. Dados limitados de 2 relatórios publicados demonstraram que indivíduos com genótipos heterozigóticos CYP2C9*1/*2 (n=9), heterozigóticos CYP2C9*1/*3 (n=9), e homozigóticos CYP2C9*3/*3 (n=1) demonstraram níveis plasmáticos de piroxicam 1,7, 1,7 e 5,3 vezes superiores, respetivamente, que os indivíduos com CYP2C9*1/*1 (n=17, genótipo de um metabolizador normal) após a administração de uma dose única por via oral. Os valores da média do tempo de semivida de piroxicam para indivíduos com genótipos CYP2C9*1/*3 (n=9) e CYP2C9*3/*3 (n=1) foram 1,7 e 8,8 vezes superiores aos dos indivíduos com CYP2C9*1/*1 (n=7). Estima-se que a frequência do genótipo homozigótico *3/*3 é 0% a 5,7% nos vários grupos étnicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos adversos observados nos estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva limitaram-se aos característicos dos anti-inflamatórios não esteroides em animais, nomeadamente, necrose papilar renal e lesões gastrintestinais e prolongamento do trabalho de parto.

Não são conhecidos estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

Fosfato monossódico mono-hidratado,
Nicotinamida,
Propilenoglicol,
Etanol,
Álcool benzílico,
Água para preparações injetáveis,
Hidróxido de sódio ou ácido clorídrico concentrado (pH = 8,0)

6.2 Incompatibilidades

A solução para uso intramuscular não deverá ser misturada com outros medicamentos injetáveis.

6.3 Prazo de Validade

5 anos

6.4 Precauções Especiais de Conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e Conteúdo do Recipiente

Ampolas de 1 ml em vidro Tipo I, de cor âmbar.
Embalagens de 2 e 5 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções Especiais de Eliminação e Manuseamento

A solução injectável para via intramuscular deve ser manipulada e administrada em condições adequadas de assepsia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO.

LABORATÓRIOS PFIZER, LDA.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5378021 – 2 ampolas de 1 ml de solução injectável, 20 mg/1 ml, ampolas de vidro tipo I

N.º de registo: 8675405 – 5 ampolas de 1 ml de solução injectável, 20 mg/1 ml, ampolas de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 1988

Data da última renovação: 31 de janeiro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18-12-2013