



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



FLAMOSTAT[®]

piroxicam

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

CÁPSULAS

20 MG



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Flamostat®
piroxicam

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 20 mg: embalagem com 12 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 20 mg contém:

piroxicam 20 mg

Excipientes*q.s.p..... 1 cápsula

*lactose

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flamostat® cápsula de 20 mg 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 músculo-esqueléticos agudos, gota aguda, dor pós operatória e pós-traumática e para o tratamento da dismenorrea primária em pacientes maiores de 12 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, *double-dummy* e de grupos paralelos, conduzido em cinco países da Europa, 224 pacientes adultos randomizados com problemas músculo-esqueléticos agudos (entorses ou tendinite) receberam dose única de piroxicam de dissolução rápida – piroxicam SL (108 pacientes receberam 40 mg nos primeiros 2 dias e 20 mg nos dias seguintes) ou comprimidos de diclofenaco com revestimento entérico (116 pacientes receberam 50 mg durante as refeições 3 vezes ao dia por 2 dias e, então, 2 vezes ao dia até o fim do tratamento). Em cada visita médica foram avaliados os parâmetros de eficácia como dor ao realizar um movimento, mudança nos sintomas gerais desde a última consulta, sensibilidade à palpação, habilidade de realizar atividades específicas e restrição de movimentos ativos. O alívio da dor foi observado meia hora após a primeira dose e se manteve durante as 24 horas pós-dose em ambos os grupos tratados. Na opinião dos investigadores e pacientes a impressão global da eficácia para ambos os grupos foi considerada boa ou excelente na maioria dos casos de torções. Para o caso de tendinite, no entanto, tanto os investigadores quanto os pacientes consideraram a eficácia de piroxicam dissolução rápida melhor que a do diclofenaco revestido. A incidência de eventos adversos relacionados aos fármacos foi de 12% para o piroxicam e de 18% para o diclofenaco revestido.

Os eventos adversos relatados possivelmente relacionados ao estudo foram de 7% para o piroxicam e 6% para o diclofenaco. Estes resultados demonstram que a eficácia e tolerabilidade de piroxicam SL são comparáveis as do diclofenaco revestido para o tratamento de problemas músculo-esqueléticos agudos.

Foi realizado um estudo envolvendo 64 pacientes com cólica renal aguda para avaliar os efeitos terapêuticos de piroxicam intramuscular 40 mg *versus* 75 mg de diclofenaco sódico intramuscular, ambos em dose única. O grau de dor foi analisado segundo a Escala Visual Análoga. O piroxicam intramuscular pode ser usado com sucesso no tratamento de cólica renal aguda e apresenta início de ação mais rápido e efeito prolongado em relação ao diclofenaco sódico.

Um estudo multicêntrico em larga escala, aberto, não comparativo, avaliou 3.629 pacientes portadoras de dismenorrea primária, virgens de tratamento ou com resposta insatisfatória a analgésicos convencionais. Administrou-se 40 mg de piroxicam (2 cápsulas) durante dois ciclos menstruais consecutivos, em dose única diária nos 2 primeiros dias do fluxo menstrual ou no início da dor, e 20 mg (1 cápsula) no 3º, 4º e 5º dias, caso necessário. No final do tratamento, 99% das pacientes referiram estar assintomáticas ou melhores. Os resultados foram considerados pelo investigador como excelentes ou bons em 92% das pacientes. Apenas 2 pacientes tiveram de interromper o tratamento devido a reações adversas significativas. Assim sendo, o piroxicam é bastante eficaz e bem tolerado no tratamento da dismenorrea primária.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide que possui também propriedades analgésicas e antipiréticas. Edema, eritema, proliferação tecidual, febre e dor podem ser inibidos em animais de laboratório pela administração de Flamostat®. 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 prostanoídeos, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclooxigenase;
- inibição da agregação dos neutrófilos;
- inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição da liberação de enzimas lisossomais de leucócitos estimulados;
- inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo;
- redução da produção do fator reumatoide sistêmico e do fluido sinovial em pacientes com artrite reumatóide soro-positiva.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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 dismenorrea 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 dismenorrea primária.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

O piroxicam é bem absorvido após a administração oral. 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* (estado de equilíbrio).

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 alcança níveis plasmáticos estáveis 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 injetável 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.

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 em pacientes com conhecida ou suspeita deficiência de CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do *clearance* metabólico. (vide o item 5. Advertências e Precauções – Metabolizadores Lentos 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. Os macacos mostraram-se os mais resistentes para tais efeitos, enquanto os cães, os mais sensíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Flamostat® é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrointestinal.
- Pacientes com úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piroxicam ou a outros componentes da fórmula. Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs. Flamostat® não pode ser administrado a pacientes que desenvolveram asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária induzidas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- No tratamento da dor no perioperatório de cirurgia para revascularização do miocárdio.
- Pacientes com insuficiência renal e hepática grave.
- Pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se evitar o uso concomitante de Flamostat® com AINEs sistêmicos não-aspirina, incluindo os inibidores da COX-2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos podem aumentar a frequência de úlceras gastrintestinais e sangramento.

Efeitos Cardiovasculares

Os AINEs podem causar o aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares trombóticos sérios, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. Pacientes com doença cardiovascular podem estar sob risco maior. A fim de minimizar o risco potencial de eventos adversos cardiovasculares 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 estar alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados dos sinais e/ou sintomas da toxicidade cardiovascular séria e da conduta caso ocorram (vide item 4. Contraindicações).

Hipertensão

Assim como todos os AINEs, piroxicam pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, ambos os quais podem contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Os AINEs, incluindo piroxicam, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante o 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, Flamostat® 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 Gastrintestinais

Os AINEs, incluindo piroxicam, podem causar reações adversas gastrintestinais sérias 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 gastrintestinais. 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 Flamostat®, 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 cardiovascular, pacientes utilizando ácido acetilsalicílico concomitantemente ou, pacientes com história anterior ou ativa de doença gastrointestinal, como ulceração, sangramento gastrointestinal ou condições inflamatórias. Portanto, Flamostat® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (vide item 4. Contraindicações e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos Renais

Em raros casos os AINEs podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas renais que servem para manter a perfusão renal em pacientes com fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo diminuídos. Nesses pacientes, 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 Flamostat® em pacientes com desidratação grave. Também se deve ter cautela em pacientes com disfunção renal (vide item 4. Contraindicações).

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

Insuficiência Hepática

Os efeitos de doença hepática na farmacocinética de piroxicam não foram estabelecidos. Porém, uma porção substancial da eliminação de piroxicam ocorre através do metabolismo hepático. Consequentemente, pacientes com doença hepática podem necessitar de doses mais reduzidas de piroxicam quando comparados a pacientes com função hepática normal.

Efeitos hepáticos

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, etc), o uso de Flamostat® deverá ser descontinuado.”

Reações Cutâneas

Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo piroxicam, reações cutâneas sérias, 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. Flamostat® 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 com propensão a desenvolverem estas alterações, façam avaliação oftalmológica, durante o tratamento com piroxicam.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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 à menor eliminação metabólica (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Farmacogenética).

Uso com Anticoagulantes Oraís

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, dabigatran e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Geral

Como com outros AINEs, pode ocorrer reação anafilática em pacientes sem exposição prévia a piroxicam. Não deve ser administrado a pacientes que já desenvolveram reações de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Anafilaxia ocorre em pacientes asmáticos que desenvolveram rinite, com ou sem pólipos nasais, ou que apresentaram broncoespasmo grave e potencialmente fatal após administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.

Fertilidade

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

Uso durante a 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 ciclooxigenase. Este efeito, assim como ocorre com outros AINEs, foi associado a uma incidência maior de distócia e parto retardado em animais quando o fármaco é administrado até o final da gravidez. AINEs também podem induzir ao fechamento prematuro do ducto arterioso em crianças.

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.

Flamostat® 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.

Uso durante a 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. Flamostat® não é recomendado durante a lactação, pois a segurança clínica de seu uso em lactantes ainda não foi estabelecida.

Efeito na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas

O efeito de Flamostat® sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi estudado.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: como com qualquer AINE, deve-se ter cautela no tratamento de idosos com piroxicam.

Uso em crianças: não foram realizados estudos controlados em pacientes menores de 12 anos.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: uma vez que uma porção substancial da eliminação de piroxicam ocorre através do metabolismo hepático, pode haver necessidade de redução de dose (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em pacientes com insuficiência renal: não avaliado em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com dano renal leve a moderado não necessitam de ajuste de dose. Porém, as propriedades farmacocinéticas de piroxicam em pacientes com insuficiência renal grave ou aqueles recebendo hemodiálise não são conhecidas.

Grupos étnicos: não foram identificadas diferenças farmacocinéticas devido à diferença de grupos étnicos.

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 conseguida com o fármaco em separado, e o potencial para reações adversas é aumentado.

Estudos em humanos demonstraram que o uso concomitante de piroxicam e ácido acetilsalicílico resultam em redução dos níveis plasmáticos do piroxicam em cerca de 80% dos valores normais.

O piroxicam interfere no efeito antiplaquetário da aspirina em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença cardiovascular com aspirina.

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



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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 determinado.

- **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 co-administração de inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos com inibidores da ciclooxigenase, 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 Flamostat® com diuréticos, 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 e aumentar os níveis de glicosídeos plasmáticos. O uso concomitante de digoxina ou digitoxina não afeta a concentração plasmática de piroxicam nem da digoxina ou da digitoxina.

- **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_{máx} de piroxicam em aproximadamente 13% a 15%. Não houve diferença significativa nas constantes de eliminação e na meia-vida. O pequeno, mas significativo aumento na absorção não constitui significado clínico.

- **colestiramina:** colestiramina mostrou aumentar o *clearance* oral e diminuir a meia-vida do piroxicam. Para diminuir esta a interação, é prudente administrar Flamostat® 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 Flamosta® 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

Flamostat® cápsula deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características do produto: Cápsula de gelatina dura.

Cápsula de coloração vermelho escuro e branco com pó fino, amarelado e inodoro.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada cápsula de Flamostat® contém o equivalente a 20 mg de piroxicam. As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose eficaz para o controle dos sintomas no menor tempo de tratamento possível.

Uso em Pacientes com 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. Um pequeno grupo pode ser mantido com 10 mg ao dia, enquanto outros podem necessitar de 30 mg em dose única ou fracionada. A administração prolongada de doses de 30 mg ou mais ocasiona um risco maior de efeitos colaterais gastrointestinais (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais).

Uso em Pacientes com Gota aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Flamostat® 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 item 5. 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.

Flamostat® não é indicado para o tratamento prolongado da gota.

Uso em Pacientes com Distúrbios musculoesqueléticos agudos: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Flamostat® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de distúrbios musculoesqueléticos agudos



Modelo de Bula PROFISSIONAL



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 item 5. 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.

Uso em Pacientes com Dor pós-traumática e pós-operatória: A dose inicial recomendada é de 20 mg/dia em dose única. Nos casos em que se deseja um efeito mais rápido, pode-se iniciar com 40 mg/dia nos dois primeiros dias, em dose única ou fracionada. Posteriormente, a dose deve ser reduzida a 20 mg/dia.

Uso em Pacientes com Dismenorreia primária: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Flamostat® 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 item 5. Advertências e Precauções). Assim que surgirem os sintomas, iniciar com a dose recomendada de 40 mg em dose única diária nos dois primeiros dias do período menstrual e, se necessário, 20 mg/dia em dose única diária no 3º, 4º e 5º dias.

Dose Omitida: Caso o paciente se esqueça de tomar Flamostat® 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

Flamostat®, na forma oral (cápsulas), pode ser deglutido inteiro, diretamente com um pouco de líquido.

Na administração combinada é importante observar que a dose total diária administrada de piroxicam na forma cápsula não deve exceder a dose máxima diária recomendada para cada indicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Flamostat® 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, em doses únicas ou fracionadas, são significativamente menos irritantes ao trato gastrointestinal que o ácido acetilsalicílico.

Sanguíneo e linfático: anemia, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Imunológico: anafilaxia, "doença do soro".

Metabolismo e nutricional: anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retenção de líquidos.

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

Sistema Nervoso: meningite asséptica, tontura, cefaleia, parestesia, sonolência, vertigem.

Visão: visão turva, irritações oculares, edema dos olhos.

Ouvido e labirinto: disfunção auditiva, tínido.

Cardíaco: palpitações.

Vascular: vasculite, hipertensão.

Respiratório, torácico e mediastinal: broncoespasmo, dispneia, epistaxe.

Gastrointestinal: desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, desconforto epigástrico, flatulência, gastrite, sangramento gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), indigestão, náuseas, pancreatite, perfuração, estomatite, úlcera, vômitos (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais).

Hepatobiliar: casos fatais de hepatite, icterícia.

Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: diminuição da fertilidade feminina. Baseado no mecanismo de ação, o uso de AINEs, incluindo piroxicam, pode atrasar ou prevenir ruptura de folículos ovarianos, a qual tem sido associada com infertilidade reversível em algumas mulheres.

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 item 5. Advertências e Precauções – Reações Cutâneas).

Doenças renais e urinárias: síndrome nefrótica, glomerulonefrite, nefrite intersticial, insuficiência renal.

Geral: edema (principalmente no tornozelo) e mal estar.

Laboratorial: 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 superdosagem 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. Foram relatadas reações anafilactoides com a administração terapêutica de AINEs, podendo também ocorrer em casos de superdose.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Em caso de superdose com Flamostat® 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.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0151

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.





Modelo de Bula
PROFISSIONAL



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 do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/02/2014	0117260/14-3	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	. Para quê este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este	VP/VPS	. 20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 12



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



							<p>medicamento pode me causar?</p> <p>. o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>. Indicações</p> <p>. Resultados de eficácia</p> <p>. Características farmacológicas</p> <p>. Contra – indicações</p> <p>. Advertências e precauções</p> <p>. Interações medicamentosas</p> <p>. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>. Posologia e modo de usar</p> <p>. Reações adversas</p> <p>. Superdose</p>		
14/11/2014	---	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2014	---	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/07/2014	<p>. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>. Indicações</p> <p>. Resultados de eficácia</p> <p>. Características farmacológicas</p> <p>. Contraindicações</p> <p>. Advertências e precauções</p>	VP/VPS	. 20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 12



Modelo de Bula

PROFISSIONAL



							<ul style="list-style-type: none">. Interações medicamentosas. Posologia e modo de usar. Reações adversas		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--