



Anexo A

INFLAMENE[®]
piroxicam

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Cápsulas –20 mg



Inflamene[®]
piroxicam

APRESENTAÇÕES:

Cápsulas: cada cápsula contém 20 mg de piroxicam. Cartuchos contendo 08 ou 15 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

Piroxicam 20 mg

Excipientes: amido, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, manitol oral.

Atenção: As cápsulas contêm o corante amarelo de **TARTRAZINA** que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Inflamene[®] (piroxicam) 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 dismenorreia primária em pacientes maiores de 12 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico em larga escala, aberto, não comparativo, avaliou 3.629 pacientes portadoras de dismenorreia 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 à reações adversas

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



significativas. Assim sendo, o piroxicam é bastante eficaz e bem tolerado no tratamento da dismenorreia 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 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:

1. Inibição da síntese de prostanoídes, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclooxigenase;
2. Inibição da agregação dos neutrófilos;
3. Inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
4. Inibição da liberação de enzimas lisossomais de leucócitos estimulados;
5. Inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo;
6. 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.

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. O 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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.

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 que têm conhecida ou suspeita de deficiência de metabolizadores CYP 2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP 2C9, 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 ser os mais resistentes para tais efeitos, enquanto os cães, os mais sensíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Inflamene[®] não deve ser utilizado nos seguintes casos:

1. Pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrointestinal.
2. Pacientes com úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



3. Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piroxicam ou a outros componentes da fórmula. Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs. Inflamene® não pode ser administrado em pacientes que desenvolveram asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária induzidas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
4. No tratamento da dor no peri-operatório de cirurgia para revascularização do miocárdio.
5. Pacientes com insuficiência renal e hepática grave.
6. 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 Inflamene® com AINEs, incluindo os inibidores da COX-2.

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 maior risco. A fim de minimizar o risco potencial de eventos adversos cardiovasculares em pacientes tratados com Inflamene® 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, Inflamene® pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, ambos dos quais podem contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Os AINEs, incluindo Inflamene®, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante o tratamento com Inflamene®.

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 Inflamene®. Portanto, Inflamene® deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e outras condições que predisponham ou piorem pela retenção de líquidos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos Gastrointestinais

Os AINEs, incluindo Inflamene®, podem causar reações adversas gastrointestinais sérias incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, do 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 Inflamene® 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 Inflamene®, 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, Inflamene® 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. Os pacientes sob maior risco 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 Inflamene® 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 Inflamene® 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 Inflamene® não foram estabelecidos. Porém, uma porção substancial da eliminação de Inflamene® ocorre através do metabolismo hepático. Consequentemente, pacientes com doença hepática podem necessitar menores doses de Inflamene® quando comparados a pacientes com função hepática normal.

Reações Cutâneas

Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo Inflamene®, 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. Inflamene® deve ser descontinuado ao primeiro sinal de *rash* cutâneo, lesão da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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 Inflamene®.

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 Inflamene® com cautela, pois tais pacientes podem ter níveis plasmáticos anormalmente altos devido à menor eliminação metabólica (vide item 3. *Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Farmacogenética*).

Geral

Como ocorre com os outros AINEs, pode ocorrer reação anafilática em pacientes sem exposição prévia a Inflamene®.

Inflamene® não deve ser administrado em pacientes que já desenvolveram reações de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. A 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.

Inflamene® deve ser administrado apenas pela via de administração indicada.

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.

Uso durante a Gravidez

Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em testes com animais, o uso de Inflamene® 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. Os 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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Inflamene[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez durante o primeiro e segundo trimestres de gestação e D no terceiro trimestre ou próximo ao parto. Portanto, durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, este medicamento não deve ser utilizado sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Durante o terceiro trimestre de gravidez ou próximo ao parto, este medicamento não deve ser utilizado sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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. Inflamene[®] não é recomendado durante a lactação, pois a segurança de seu uso em lactantes ainda não foi estabelecida.

Efeito na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas

O efeito de Inflamene[®] 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 Inflamene[®].

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

Uso durante a gravidez e lactação: Inflamene[®] não é recomendado durante a gravidez e a lactação (vide item 5. *Advertências e Precauções*).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: uma vez que uma porção substancial da eliminação de Inflamene[®] 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 Inflamene[®] 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: como ocorre com os outros AINEs, o uso de Inflamene[®] em associação ao ácido acetilsalicílico, ou o uso de dois AINEs, não é recomendado, pois não existem dados adequados para demonstrar que a combinação produza maior eficácia do que o uso do fármaco em separado, e o potencial para reações adversas é maior.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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

Anticoagulantes: assim como ocorre com outros AINEs, foi raramente relatado sangramento com Inflamene[®] quando administrado a pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quando piroxicam e anticoagulantes orais forem administrados concomitantemente.

Inflamene[®], assim como ocorre com outros AINEs, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Este efeito deve ser considerado 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) e antagonistas da angiotensina II: os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensivos.

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 com inibidores da cicloxigenase pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível.

A ocorrência destas interações deve ser considerada em pacientes sob administração de Inflamene[®] com diuréticos, inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II.

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 cardiotônicos (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 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_{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 a interação, é indicado administrar Inflamene[®] pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de administrar a colestiramina.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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 Inflamene[®] a pacientes recebendo fármacos de alta ligação proteica. O piroxicam, assim como ocorre com outros AINEs, aumenta 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: diminuição da eliminação do metotrexato.

Tacrolimo: possibilidade de aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são co-administrados com tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Inflamene[®] é uma cápsula de gelatina dura, de coloração laranja e azul, com pó branco, levemente amarelado e sem cheiro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada cápsula de Inflamene[®] contém o equivalente a 20 mg de piroxicam.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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 gastrintestinais (vide item 5. *Advertências e Precauções – Efeitos Gastrintestinais*).

Uso em Pacientes com Gota aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. *Contraindicações* e item 5. *Advertências e Precauções*), Inflamene® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de gota aguda quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de gota aguda em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. *Advertências e Precauções*). Iniciar 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.

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

Uso em Pacientes com Distúrbios músculo-esqueléticos agudos: Devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. *Contraindicações* e item 5. *Advertências e Precauções*), Inflamene® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de distúrbios musculoesqueléticos agudos quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos agudos em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. *Advertências e Precauções*). Deve-se iniciar 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 gastrintestinal (vide item 4. *Contraindicações* e item 5. *Advertências e Precauções*), Inflamene® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de dismenorreia quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de dismenorreia em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrintestinais graves (vide item 5. *Advertências e Precauções*). 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 Inflamene® 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

Inflamene® cápsulas deve ser deglutido inteiro, com um pouco de líquido.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Inflamene[®] em geral é bem tolerado. Sintomas gastrintestinais são os mais frequentemente encontrados, apesar de, na maioria dos casos, não interferir no curso da terapêutica.

Avaliações objetivas da aparência da mucosa gástrica e da perda sanguínea intestinal mostram que 20 mg/dia de piroxicam, em doses únicas ou fracionadas, é significativamente menos irritante ao trato gastrintestinal 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, pesadelo, 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, tinido.

Cardíaco: palpitações.

Vascular: vasculite, hipertensão.

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

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

Hepatobiliar: casos fatais de hepatite, icterícia. Embora tais reações tenham sido raras, caso os testes de função hepática anormal persistam ou piorem, ou apareçam sinais e sintomas clínicos consistentes com desenvolvimento de doença hepática, ou caso ocorram manifestações sistêmicas (ex.: eosinofilia, rash, etc.), o uso de Inflamene[®] deverá ser interrompido.

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.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



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, na maioria dos casos reversíveis com medidas de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal.

Pode 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.

Em caso de superdose com Inflamene[®] 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, a 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:

Reg. M.S.: 1.0058.0019

Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki

CRF-SP nº 12.448

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - [®] Marca Registrada - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 11 45 25

www.chiesi.com.br

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo - SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/07/2013.



INFLAMENE_CAP_100580019_VPS2

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

Fábrica
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2
Estrada dos Romeiros - Santana de Parnaíba
CEP: 06500-970 São Paulo – SP
Telefone: 11 4622-8500
Fax: 11 4154-1679

Escritório
Rua Alexandre Dumas, 1658, 12º/13º. And
Chácara Santo Antonio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



Anexo A

INFLAMENE[®]
piroxicam

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Suspensão oral – 9 mg/mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Inflamene[®]

piroxicam

APRESENTAÇÕES

Suspensão oral.

Cada 1 mL (21 gotas) contém 9,0 mg de piroxicam.

Frasco conta-gotas, contendo 10 mL.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL (21 gotas) da suspensão oral contém:

piroxicam.....9 mg

Excipientes.....q.s.p.1 mL

Excipientes: polissorbato 20, sacarose, glicerol, celulose microcristalina, metilparabeno, propilparabeno, fosfato de potássio dibásico, álcool etílico, água purificada.

A quantidade de álcool etílico no produto final é 0,0035 mL de álcool por mL de medicamento, ou seja, 21 gotas do medicamento possuem 0,0035 mL de álcool.

Cada 1 mL da suspensão oral corresponde a 21 gotas.

Cada gota contém 0,428 mg de piroxicam.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Inflamene[®] é indicado numa variedade de doenças que requerem atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, tais como: artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dor após intervenção cirúrgica e trauma agudo.

Inflamene[®] também pode ser usado no tratamento da dismenorreia primária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma meta-análise foi realizada com o objetivo de determinar a eficácia analgésica e os efeitos adversos de uma dose única de piroxicam comparado ao placebo em casos de dor moderada a aguda. A estratégia de pesquisa foi identificar os trabalhos publicados através de pesquisas sistemáticas no Medline, Biological Abstracts, Embase, The Cochrane Library e na Oxford Pain Relief Database. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: publicações completas em jornais, estudos randomizados controlados com

placebo, desenho duplo-cego, estudos com pacientes adultos pós-operatórios com dores de intensidades moderada a grave na avaliação inicial e estudos envolvendo administração oral ou intramuscular de piroxicam em pacientes pós-operatórios. Coleta de dados e análise: somando-se a intensidade e alívio da dor, os dados foram extraídos e convertidos em informações dicotômicas e se obteve o número de pacientes que obtiveram pelo menos 50% de alívio da dor. Isto foi usado para calcular a estimativa do benefício relativo e a necessidade de tratamento para um paciente obter pelo menos 50% de alívio da dor. Informações a respeito de efeitos adversos foram coletadas e estimativas de risco relativo e o número necessário para causar dano (NNH) foram calculados. Principais resultados: Três estudos (141 pacientes) compararam 20 mg de piroxicam oral com placebo e um estudo (15 pacientes) comparou 40 mg de piroxicam oral com placebo. Para doses únicas de piroxicam 20 mg e 40 mg, os respectivos números necessários para tratar (NNT) pelo menos 50% de alívio da dor foi de 2,7 (2,1 a 3,8) (intervalo com 95% de confiança) e de 1,9 (1,2 a 4,3) (intervalo com 95% de confiança) comparado ao placebo de 4 a 6 horas em dor pós-operatória moderada a aguda. A incidência de efeitos adversos relatados não foi maior no uso de piroxicam (20 mg ou 40 mg) do que no uso do placebo. Conclusões dos revisores: piroxicam apresenta eficácia similar a outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a morfina intramuscular 10 mg quando usado em dose única oral no tratamento de dor moderada a aguda. (Edwards JE, 2000)

Cento e sessenta pacientes com lesões musculoesqueléticas agudas foram tratados com piroxicam conjuntamente a métodos convencionais de terapia. A duração média da terapia foi de 7 dias, a maioria dos pacientes recebeu 20 mg piroxicam uma vez ao dia. As avaliações feitas antes e depois do tratamento mostraram uma melhora significativa na rigidez, inchaço, calor, dor ao movimentar, perda de movimento, perda de função e, a efetividade global do tratamento foi classificada pelos médicos como excelente ou moderada em 145 (94,8%) de 153 pacientes com dados completos. Na autoavaliação dos pacientes sobre as dores durante o dia e a noite, perda de função e necessidade de analgésicos suplementares (apenas com paracetamol), a melhoria foi classificada como moderada ou acentuada por 119 (86,8%) dos 137 pacientes com avaliações adequadamente registradas. Os efeitos adversos, na maioria gastrointestinal, ocorreram em 16 pacientes, mas apenas 1 paciente teve de interromper o tratamento. (C. M. Williamson 1983)

Aproximadamente 20% dos atletas apresentam lesão aguda ou crônica relacionada a seu esporte. Em lesões musculoesqueléticas agudas, a inflamação é um componente importante da sintomatologia. Estudos clínicos recentes mostraram que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem reduzir significativamente a inflamação e ajudar na rapidez do retorno da funcionalidade total. Em um estudo internacional, a eficácia e tolerabilidade do piroxicam foram comparadas com os de indometacina, naproxeno e aspirina em três estudos multicêntricos, duplo-cego, paralelos, envolvendo um total de 1.290 pacientes com entorses e tendinites agudas. Os centros compararam piroxicam 40 mg uma vez por dia nos primeiros dois dias de tratamento seguidos de 20 mg uma vez ao dia nos dias remanescentes do estudo. Este tratamento foi comparado com 50 mg de indometacina três vezes por dia nos dois primeiros dias e 25 mg três vezes ao dia para o restante do período de tratamento; 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia nos dois primeiros dias seguidos de 250 mg de manhã e 500 mg à noite no restante dos dias; ou 4 g de aspirina por dia durante o período do estudo. O tratamento normalmente durou 14 dias, a duração mínima foi de 7 dias e a máxima foi de 28 dias. A avaliação global da eficácia foi excelente ou boa em mais de 80 por cento dos pacientes. Foram observadas diferenças estatísticas favorecendo piroxicam sobre aspirina ($p < 0,05$) em relação à redução da dor e ao retorno das atividades diárias dentro de 16 dias ($p < 0,02$). O estudo comparando piroxicam e naxopreno mostrou diferenças estatísticas significantes a favor do



piroxicam ($p < 0,025$). Não houve diferença entre piroxicam e indometacina no número de pacientes que foram capazes de realizar as suas atividades diárias normais dentro de 16 dias. Além do mais, apesar da eficácia ser comparável entre os AINEs, piroxicam foi significativamente melhor tolerado do que naproxeno e indometacina. Piroxicam foi também melhor tolerado do que a aspirina, mas não houve diferenças estatísticas significativas. (Leo P. Heere, 1988)

1. Edwards JE, Loke YK, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose piroxicam for acute postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002762.
2. C. M. Williamson. *Clinical evaluation of piroxicam in acute musculoskeletal injuries* seen in general practice. Curr Med Res Opin 1983, Vol. 8, No. 9 , Pages 622-625.
3. Leo P. Heere, M.D. *Piroxicam in acute musculoskeletal disorders and sports injuries*. The American Journal of Medicine Volume 84, Issue 5, Supplement 1 , Pages 50-55, 20 May 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Piroxicam é um agente anti-inflamatório não esteroide que também possui propriedades analgésicas e antipiréticas. O edema, o eritema, a proliferação tissular, a febre e a dor podem ser inibidos pela administração de piroxicam conforme demonstrado em estudos realizados em animais de laboratório. É eficaz, independentemente da etiologia da inflamação.

Embora seu modo de ação não seja ainda completamente entendido, estudos independentes tanto em *in vitro* quanto *in vivo* têm demonstrado que piroxicam interage em diversas etapas das respostas imune e inflamatória através da:

- inibição da síntese de prostanoídes, incluindo as prostaglandinas, através de bloqueio reversível da enzima ciclooxigenase;
- inibição da agregação de neutrófilos nos vasos sanguíneos;
- inibição da migração de células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição de enzimas lisossômicas dos leucócitos estimulados;
- inibição da geração de ânions tóxicos de superóxido por parte dos neutrófilos;
- redução da produção de fator reumatoide, tanto sistêmica quanto no líquido sinovial, em pacientes com artrite reumatoide soropositiva.

Está já estabelecido que piroxicam não estimula o eixo hipofisário-adrenal. Estudos não revelaram qualquer efeito negativo sobre o metabolismo da cartilagem.

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.

Na dismenorreia primária, os níveis de prostaglandinas endometriais causam hipercontratilidade uterina, que resulta em isquemia e dor. **Inflamene®**, como inibidor de síntese das prostaglandinas, provou reduzir a hipercontratilidade uterina e ser efetivo no tratamento da dismenorreia primária.



Propriedades farmacocinéticas

Inflamene[®] é uniformemente absorvido após a administração oral. A extensão e a média de absorção não são influenciadas pela administração após a alimentação.

As concentrações plasmáticas do piroxicam 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 piroxicam, após a ingestão diária contínua de 20 mg, geralmente 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 no estado de equilíbrio imediatamente após a segunda dose. Os níveis no estado de equilíbrio, a área sob a curva e a meia-vida de eliminação são similares aos obtidos após a administração de 20 mg diários.

Após tomar a dose adequada de **Inflamene**[®] suspensão oral, o alívio ou diminuição da dor inicia-se dentro de 1 hora e a ação máxima ocorre em 2 a 3 horas.

O piroxicam é extensamente metabolizado, sendo que menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada na urina e nas fezes. Uma importante via metabólica é a hidroxilação do anel piridil do piroxicam, seguida por conjugação com ácido glicurônico e eliminação urinária.

Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas no homem e concentrações plasmáticas estáveis são mantidas durante o dia (24 horas) através da administração de dose única diária. O tratamento contínuo com 20 mg/dia por período de 1 ano, produz níveis sanguíneos similares aos obtidos tão logo alcançado o estado de equilíbrio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado em caso de hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes.

Inflamene[®] não deve ser administrado em caso de úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal.

Pacientes que apresentaram quadro de asma, rinite ou urticária, induzidas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou de outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais - AINES (como por exemplo, diclofenaco, ibuprofeno, nimesulida, etoricoxibe), não devem usar **Inflamene**[®]. Há potencial de hipersensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINES.

Não administrar **Inflamene**[®] em pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca graves.

O uso de **Inflamene**[®] não é indicado para uso no peri-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica.

Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.



Categoria “C” de risco na gravidez - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se evitar o uso concomitante de **Inflamene**[®] com outros AINEs, incluindo os inibidores da COX-2, porque os dados são inadequados para demonstrar que a combinação produz melhora mais evidente que a obtida com a droga isolada e o potencial de reações adversas é aumentado.

Como com outros AINEs, pode ocorrer reação anafilática em pacientes sem exposição prévia a **Inflamene**[®]. **Inflamene**[®] 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.

Efeitos Gastrointestinais

Os AINEs, incluindo **Inflamene**[®], podem causar reações adversas gastrointestinais graves incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrointestinal durante o tratamento com **Inflamene**[®], 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, **Inflamene**[®] deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Efeitos Cardiovasculares

Os AINEs podem causar o aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que pode ser fatal. 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 **Inflamene**[®], 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 sintomas da toxicidade cardiovascular grave e da conduta caso eles ocorram.

Hipertensão

Assim como todos os AINEs, **Inflamene**[®] pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, o que pode contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Os AINEs, incluindo **Inflamene**[®], devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início e durante o tratamento com **Inflamene**[®].



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 **Inflamene**[®]. Portanto, **Inflamene**[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e outras condições que predisponham ou pioressem pela retenção de líquidos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos Renais

Em raros casos os AINEs podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, 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, reversível após a suspensão do tratamento. 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 **Inflamene**[®] em pacientes com desidratação grave. Também se deve ter cautela em pacientes com disfunção renal.

Devido à extensa excreção renal e biotransformação do piroxicam, a menor dose de **Inflamene**[®] deve ser considerada em pacientes com comprometimento da função renal e eles devem ser cuidadosamente monitorados.

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 **Inflamene**[®] quando comparados a pacientes com função hepática normal.

Reações Cutâneas

Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo **Inflamene**[®], 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. **Inflamene**[®] 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 as desenvolvam durante o tratamento com **Inflamene**[®] façam avaliação oftalmológica.

Uso em Crianças:

A posologia e as indicações para o uso em crianças ainda não foram bem estabelecidas.



Uso em Idosos:

Deve-se ter cautela com a administração de **Inflamene**[®] para idosos, devido ao aumento do risco de reações adversas, especialmente gastrointestinais.

Uso na Gravidez e Lactação:

Embora não tenham sido constatados efeitos teratogênicos nos estudos em animais, a segurança para o uso de **Inflamene**[®] durante a gravidez ou no período de lactação não foi ainda estabelecida.

Inflamene[®] inibe a síntese e liberação das prostaglandinas através de um bloqueio reversível da enzima ciclooxigenase. Este efeito, assim como com outros anti-inflamatórios não esteroidais, tem sido associado a uma incidência maior de distócia e retardo do parto em animais quando a droga foi administrada e continuada na prenhez tardia.

Inflamene[®] não é recomendado para uso por lactantes até que sua segurança clínica tenha sido estabelecida para estes casos. Estudo preliminar demonstrou que o piroxicam pode ser encontrado no leite materno numa concentração de aproximadamente 1% da encontrada no plasma.

A presença de piroxicam no leite materno foi verificada durante tratamento inicial e o de longa duração (52 dias). Durante o tratamento não houve acúmulo de piroxicam no leite em comparação ao plasma. Anti-inflamatórios não esteroidais são também reconhecidos como indutores do fechamento do *ductus arteriosus* em crianças

Categoria “C” de risco na gravidez - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Este medicamento contém ÁLCOOL no teor de 0,0035 mL de álcool etílico em 1 mL de medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inflamene[®] é intensamente ligado a proteínas e, portanto, deve-se esperar que desloque outras drogas ligadas à proteína. O médico deve controlar cuidadosamente os pacientes para eventuais mudanças na dosagem quando administrar **Inflamene**[®] a pacientes sob uso de drogas com grande ligação proteica.

O uso de **Inflamene**[®] em associação ao ácido acetilsalicílico, ou o uso de dois anti-inflamatórios não esteroidais, não é recomendado, pois não existem dados adequados para se demonstrar que a combinação produza maior eficácia do que a conseguida com o piroxicam em separado e o potencial para efeitos colaterais é maior.



Estudos demonstram que a administração concomitante de **Inflamene**[®] e ácido acetilsalicílico resultam em uma redução dos níveis plasmáticos de piroxicam em cerca de 80% dos valores normais.

A administração concomitante de antiácidos não tem efeito nos níveis plasmáticos do piroxicam.

A terapêutica concomitante de **Inflamene**[®] com glicosídeos cardíacos (digoxina e digitoxina) pode 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 e nem da digitoxina ou da digoxina.

Assim como ocorre com outros AINES, sangramento tem sido relatado raramente com a administração de **Inflamene**[®] em pacientes fazendo uso de anticoagulantes cumarínicos. Por isso, um controle cuidadoso deve ser exercido quando **Inflamene**[®] é administrado juntamente com anticoagulantes orais. **Inflamene**[®], como outros AINES, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Deve-se ter em mente este fato quando se determina o tempo de sangramento.

O uso de **Inflamene**[®] pode diminuir a eficácia dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensivos. 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 com inibidores da cicloxigenase, pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível.

A ocorrência destas interações deve ser considerada em pacientes sob administração de **Inflamene**[®] com diuréticos, inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II. 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.

O uso de **Inflamene**[®] em associação a colestiramina mostrou diminuir a meia-vida do piroxicam. Para diminuir a interação, é indicado administrar **Inflamene**[®] pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de administrar a colestiramina.

Interação medicamentosa entre **Inflamene**[®] e lítio: o piroxicam, assim como ocorre com outros AINES, aumenta o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos do lítio. Recomenda-se monitoramento dos níveis de lítio quando a terapia com piroxicam for iniciada, ajustada ou continuada.

O uso de **Inflamene**[®] em associação aos corticosteroides pode aumentar o risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

O uso de **Inflamene**[®] em associação a ciclosporina ou com tacrolimo pode aumentar o risco de nefrotoxicidade.

O uso de **Inflamene**[®] em associação ao metotrexato pode diminuir a eliminação do metotrexato.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15° a 30°C), proteger da luz.

Desde que seguidos os cuidados de conservação, o prazo de validade de **Inflamene**[®] é de 36 meses, a contar da data de fabricação (vide embalagem externa).

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.

Inflamene[®] Gotas é uma suspensão amarela, embalada em um frasco conta-gotas branco de plástico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar:

Inflamene[®] Gotas deve ser administrado por via oral, após as refeições.

Posologia:

As doses de **Inflamene**[®] variam de acordo com a doença tratada e a critério médico. O médico também irá estabelecer a duração do tratamento.

A dose indicada de **Inflamene**[®] suspensão oral é de 0,4 – 0,6 mg/kg/dia. Cada 21 gotas equivale a 1 mL e contém 9 mg de piroxicam. Desta forma, recomenda-se a administração de 1 gota da suspensão oral por quilograma uma vez ao dia, após as refeições, não ultrapassando a dosagem máxima de 40 mg/dia.

- Para artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante:

Dose inicial recomendada de 20 mg (47 gotas) a cada 24 horas (uma vez ao dia) em dose única. Um número relativamente pequeno de pacientes pode necessitar de doses superiores a 30 mg diários (a cada 24 horas) em dose única ou fracionada.

A dose de manutenção pode variar de 10 mg a 30 mg (o uso prolongado de doses de 30 mg leva a um risco maior de efeitos adversos gastrintestinais).

- Para distúrbios musculoesqueléticos agudos:

Dose inicial recomendada de 40 mg (93 gotas) a cada 24 horas (ao dia) nos primeiros dois dias, em dose única ou fracionada. Para os 7 a 14 dias restantes, a dose deve ser reduzida para 20 mg (47 gotas) a cada 24 horas (ao dia).



- Para gota aguda:

Dose inicial recomendada de 40 mg (93 gotas) a cada 24 horas (ao dia), seguida nos próximos 4 a 6 dias por 40 mg a cada 24 horas (ao dia) em dose única ou fracionada. O piroxicam não é indicado para o tratamento prolongado da gota.

- Para dor pós-traumática e pós-operatória:

Dose inicial recomendada de 20 mg (47 gotas) a cada 24 horas (ao dia), em dose única. Em casos em que se deseja um efeito mais rápido, pode-se iniciar com 40 mg a cada 24 horas (por dia) nos dois primeiros dias (em dose única ou fracionada), reduzindo-se posteriormente a 20 mg a cada 24 horas (ao dia).

- Para dismenorreia primária:

Assim que surgirem os sintomas, iniciar a dose recomendada de 30 - 40 mg (70-93 gotas) em dose única diária (a cada 24 horas), nos dois primeiros dias do período menstrual e, se necessário, 20-30 mg pelos próximos 1 a 3 dias.

A administração prolongada de doses de 30 mg ou mais acarreta um maior risco de efeitos colaterais. Limite máximo diário de administração recomendado é 40 mg/dia.

A segurança do medicamento e a tolerabilidade ainda não foram estabelecidas para pessoas abaixo de 16 anos de idade.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: pode haver necessidade de redução de dose.

Uso em pacientes com insuficiência renal: em caso de dano renal leve a moderado não é necessário ajuste de dose. Porém, pode haver necessidade de alteração de dose em pacientes com insuficiência renal grave ou em pacientes em hemodiálise.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Inflamene® em geral é bem tolerado. Sintomas gastrintestinais são os mais frequentemente encontrados, apesar de na maioria dos casos não interferir no curso do tratamento. A administração prolongada de doses de 30 mg ou mais ocasiona um risco maior de efeitos colaterais gastrintestinais. Avaliações objetivas da aparência da mucosa gástrica e da perda sanguínea intestinal mostram que 20 mg/dia de piroxicam, em doses únicas ou fracionadas, é significativamente menos irritante ao trato gastrintestinal que o ácido acetilsalicílico.

Segue abaixo os eventos adversos relatados ao uso de piroxicam:

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

Imunológico: anafilaxia, "doença do soro".



Metabolismo e nutricional: anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia.

Psiquiátrico: depressão, pesadelo, alucinações, insônia, confusão mental, alterações de humor, nervosismo ou irritação.

Sistema nervoso: meningite asséptica, tontura, dor de cabeça, parestesia, sonolência e vertigem.

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

Ouvido e labirinto: disfunção auditiva, tinidos.

Cardíaco: palpitações.

Vascular: vasculite.

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

Gastrintestinal: desconforto abdominal, dor abdominal, reações anorretais, como dor local, ardor, prurido e tenesmo. Ocorreram raros casos de sangramento retal, constipação, diarreia, desconforto epigástrico, flatulência, gastrite, sangramento gastrintestinal, indigestão, náuseas, pancreatite, perfuração, estomatite, úlcera, vômitos.

Hepatobiliar: casos fatais de hepatite, icterícia. Embora tais reações tenham sido raras, se testes de função hepática anormal persistirem ou piorarem, se aparecerem sinais e sintomas clínicos consistentes com desenvolvimento de doença hepática, ou se manifestações sistêmicas ocorrerem, como eosinofilia, *rash*, entre outras, o uso de **Inflamene**® deverá ser interrompido.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, púrpura não trombocitopênica (Henoch-Schoenlein), onicólise, reações de fotossensibilidade, prurido, reações dérmicas de hipersensibilidade comumente na forma de *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell), urticária, reações vesículo-bolhosas foram raramente relatadas.

Distúrbios gerais e condição no local de administração: edema, principalmente de tornozelo.

Laboratorial: anticorpos antinucleares (ANA) positivos, elevações reversíveis de nitrogênio da ureia sanguínea e da creatinina, diminuição na hemoglobina e no hematócrito sem associação evidente com sangramento gastrintestinal, aumento dos níveis de transaminase, aumento ou diminuição de peso.

Segue abaixo os eventos adversos de acordo com a frequência que eles ocorrem:

Reação muito comum (> 1/10): testes de função hepática aumentados.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): infarto do miocárdio, hemorragia gastrintestinal, perfuração gastrintestinal, anemia, função renal anormal, broncoespasmo, edema, prurido, *rash* cutâneo, dor



abdominal, constipação, diarreia, flatulência, queimação, indigestão, náusea, vômito, tontura, dor de cabeça.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, taquicardia, eritema multiforme, melena, trombocitopenia, hepatite, icterícia, reações anafilactóides, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, proteinúria, insuficiência renal, asma, dispneia.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): arritmia cardíaca, vasculite, Síndrome de Stevens-Johnson, insuficiência hepática.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): não foram relatadas reações muito raras até o momento.

Reação cuja frequência não está determinada/estabelecida: observação de sinais trombóticos, desordens inflamatórias do trato gastrointestinal, falência renal, acidente cerebrovascular.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose com AINEs geralmente são caracterizados por letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, geralmente reversíveis com medidas de suporte. Podem ocorrer sangramento intestinal, hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, embora sejam raros.

Existem relatos de reações anafiláticas com o uso de quantidade excessiva de **Inflamene**[®].

Em caso de superdose com **Inflamene**[®], recomenda-se tratamento sintomático e de suporte. Não há antídotos específicos. Estudos preliminares indicam que a administração de carvão ativado pode resultar em redução da absorção do piroxicam e, portanto, reduzir a quantidade de droga disponível.

Embora não haja estudos até o momento, provavelmente a hemodiálise 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:

Reg. M.S.: 1.0058.0019

Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki

CRF-SP nº 12.448



Fabricado por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 11 45 25

www.chiesi.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/01/2013.



INFLAMENE_SUS_OR_100580019_VPS1

Anexo B**Histórico de alteração para a bula**

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0274526/13-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	11/04/2013	Inflamene Gotas: A bula adequada à RDC 47/09 foi aprovada em 11/01/2013, expediente nº0034917/13-8. A bula notificada em 11/04/2013 não sofreu nenhuma alteração e foi realizada a submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no_Bulário eletrônico da ANVISA.
0444993/13-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2013	05/06/2013	Inflamene Cápsulas: Envio inicial do texto de bula do medicamento para adequação à bula do medicamento de referência publicada no Bulário Eletrônico em 12/04/2013.
A ser gerado no momento do protocolo	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2013	12/09/2013	Inflamene Cápsulas: A adequação à bula do medicamento de referência publicada no Bulário Eletrônico em 12/07/2013.