



Anexo A

CICLADOL® piroxicam betaciclodextrina

Chiesi Farmacêutica Ltda

Comprimido – 20 mg

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



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cicladol®

piroxicam betaciclodextrina

APRESENTAÇÕES

Comprimido: cada comprimido contém 20 mg de piroxicam (na forma de piroxicam betaciclodextrina). Cartuchos com 5 e 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Cicladol® contém:

Piroxicam (na forma de piroxicam betaciclodextrina) 20 mg
Excipientes q.s.p. 1 comprimido
Excipientes: lactose, crospovidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **Cicladol®** é indicado para tratamento dos estados dolorosos agudos, como reagudização de dores reumáticas, dor musculoesqueléticas, dismenorreia, cefaleia, dor pós-traumatismo e pós-operatória, odontalgia, afecções reumáticas articulares e extra-articulares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo multicêntrico aberto e não comparativo, visando avaliar a eficácia terapêutica e a tolerância de um potente anti-inflamatório, o complexo piroxicam betaciclodextrina, no tratamento de patologias Ortopédicas e Reumatológicas. O esquema posológico usado foi de 1 comprimido de 20 mg ao dia durante 7 dias. O estudo foi desenvolvido em 14 centros de pesquisas, por cerca de 1.500 médicos, distribuídos por todo o Brasil, envolvendo um total de 3.729 pacientes. A avaliação global da eficácia clínica obteve em 93,1% dos casos resultados considerados pelos médicos participantes como excelentes e bons (3.472 pacientes). A tolerabilidade global evidenciou resultados excelentes e bons em 93,7% dos casos

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



(3.495 pacientes); sendo que houve necessidade de interromper o tratamento em apenas 1,4% dos casos (60 pacientes), devido à intensidade da reação adversa. A intensidade da dor foi avaliada pelos médicos e pacientes imediatamente antes do tratamento e no 3º e 7º dia de tratamento; em ambos os controles a avaliação estatística usando o teste "t" de Student ("t" pareado) mostrou uma diminuição da intensidade da dor altamente significante estatisticamente ($p \sim 0$). Diante destes resultados podemos concluir que o complexo piroxicam betaciclodextrina é eficaz e seguro como anti-inflamatório, no tratamento das patologias traumáticas e reumatológicas.¹ (Rodrigues E J et al).

A maioria dos pacientes com câncer avançado apresenta dor, sendo seu controle fundamental para se conseguir melhor qualidade de vida. Foram estudados 20 pacientes adultos portadores de neoplasias malignas de várias localizações, com dor de fraca a moderada intensidade, sem tratamento antineoplásico atual, durante o período de duas semanas. Foram administrados o complexo piroxicam betaciclodextrina ou a dipirona (em associação), em sistema de observação cruzada, com sete dias para cada droga, com o objetivo de comparar seus efeitos analgésicos. Também foi analisada a toxicidade. Foram observados quatro desaparecimentos completos da dor em ambos os grupos; diminuição importante da dor ocorreu em oito dos 20 pacientes com piroxicam betaciclodextrina. Maior intensidade de analgesia foi observada no grupo com piroxicam betaciclodextrina, quando da análise das observações cruzadas. Conclui-se que o piroxicam betaciclodextrina é uma droga útil na analgesia de dores de origem oncológica de fraca e moderada intensidades, e apresenta facilidade de aderência do paciente pela dose única diária.² (Manna E D F et al).

Foram estudadas as ações do complexo piroxicam betaciclodextrina no tratamento de 40 pacientes com dismenorreia primária através de um estudo, durante dois ciclos menstruais. Outros sintomas acompanhados da dismenorreia foram também avaliados. Os resultados obtidos, no referido estudo, permitiram concluir que o complexo piroxicam betaciclodextrina demonstra ser uma alternativa segura e eficaz para a terapêutica da dismenorreia primária. Adicionalmente, foi observado, através das avaliações clínicas, uma resposta terapêutica favorável e uma boa tolerabilidade sobre a sintomatologia dolorosa quando comparada com o pré-tratamento até o final do segundo ciclo menstrual.³ (Araujo J R A et al).

Referências Bibliográficas:

1. Rodrigues E J et al. Estudo Multicêntrico do Complexo β-Ciclodextrina Piroxicam nas patologias traumáticas e Reumáticas. **Revista Brasileira de Medicina (RBM); 1995; 52(2):88-97.**

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



2. Manna E D F et al. Tratamento da dor de origem neoplásica de fraca a moderada intensidade com beta-ciclodextrina piroxicam - Estudo clínico controlado. **F. Med** 1997; 115(1): 97-100.

3. Araújo J R A et al. Estudo da eficácia e segurança do complexo betaciclodextrina piroxicam no tratamento da dismenorreia primária. **Jornal Brasileiro de Ginecologia** 1995;(5):225-232.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedade farmacodinâmica:

O piroxicam é o primeiro composto de uma nova classe de AINEs, os “oxicans”. O piroxicam exerce ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética, ações farmacológicas semelhantes às de outros AINEs. Estudos em animais mostraram que o piroxicam afeta a migração de células para os sítios de inflamação. Assim como outros AINEs, piroxicam interfere com a síntese de prostaglandinas inibindo a cicloxigenase. Ao contrário da indometacina, piroxicam é um inibidor reversível da síntese das prostaglandinas. Em um estudo com 9 pacientes com artrite reumatoide ativa, piroxicam (20 mg / dia por 15 dias) demonstrou reduzir significativamente a função das células polimorfonucleares (PMN), a produção de superóxido no sangue periférico e no líquido sinovial e a concentração de elastase nos PMN e o PMN no líquido sinovial. A modulação da resposta do PMN pode contribuir para uma ação anti-inflamatória do piroxicam.

Cicladol® é uma nova formulação de piroxicam na qual o composto ativo forma um complexo com a betaciclodextrina.

O betaciclodextrina é um oligossacarídeo cíclico obtido da hidrólise e conversão enzimática do amido, e graças à estrutura química especial que apresenta, pode formar complexos de inclusão com vários fármacos, melhorando as características de solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade.

O complexo piroxicam betaciclodextrina é altamente hidrossolúvel e proporciona rápida absorção do piroxicam após administração oral.

A melhor solubilidade permite rápida elevação dos níveis plasmáticos e a obtenção de valores de pico mais precoces e, com isso, maior intensidade do efeito analgésico e anti-inflamatório.

Cicladol® possui uma meia vida plasmática prolongada possibilitando uma única administração diária. Graças às suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, **Cicladol®** é adequado para tratamento de estados dolorosos moderados e intensos.

No teste de edema induzido por carragenina, **Cicladol®** apresentou uma atividade anti-inflamatória mais rápida do que o piroxicam, nas primeiras horas após a administração.

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



Cicladol® tem resultado 2 a 3 vezes melhor que piroxicam administrado via oral do que retal.

A atividade analgésica foi estudada em camundongos, por via oral, no teste de convulsões com fenolquinona. Após 5 minutos de tratamento, foi alcançado 99% do efeito inibitório máximo com **Cicladol®** e 78% com piroxicam. A atividade se mantém constante para ambas as preparações nas duas horas após o tratamento.

Os valores do índice terapêutico para **Cicladol®** e piroxicam foram calculados com base em comparações entre os efeitos anti-inflamatórios, avaliados em ratos utilizando o teste de edema induzido por carragenina. **Cicladol®** via oral demonstra índice terapêutico 2,65 vezes maior do que o piroxicam oral.

A melhor tolerabilidade gastrointestinal de **Cicladol®** foi confirmada em humanos através de três estudos duplo-cego controlado, em que a presença de sangue nas fezes foi avaliada utilizando a técnica de hemácias marcadas com ^{51}Cr . Em todos os estudos, a duração do tratamento foi de 28 dias. Dois estudos mostraram uma perda significativamente menor de sangue nas fezes com **Cicladol®** no final do período de estudo de quatro semanas, enquanto o terceiro estudo observou uma tendência semelhante.

Em um estudo mais aprofundado de comparação da tolerabilidade gástrica de **Cicladol®**, piroxicam, indometacina e placebo, quando administrados por um período de 14 dias, foi avaliada a diferença de potencial na parede gástrica (max GPD). **Cicladol®** produziu efeitos menores sobre este parâmetro do que piroxicam e indometacina com uma correlação positiva entre GPD e resultados máximos na endoscopia. **Cicladol®**, portanto, apresenta uma relação favorável entre as atividades farmacodinâmica e tolerabilidade gástrica em comparação com piroxicam.

Propriedade farmacocinética:

Durante a administração oral, **Cicladol®** é absorvido para a circulação como única substância ativa (piroxicam) e não o complexo.

O tempo médio estimado para início de ação do medicamento é de aproximadamente 15 a 30 minutos.

Em indivíduos saudáveis, foi feito um estudo comparativo com doses equivalentes de **Cicladol®** e piroxicam (20 mg), administrados por via oral. Observou-se uma rápida absorção (concentração plasmática) de **Cicladol®** em relação ao piroxicam (cerca de 30-60 minutos com **Cicladol®** e um tempo médio de 2 horas com piroxicam). Os parâmetros de eliminação, K_{el} e meia-vida não variam entre os medicamentos, apenas a cinética de absorção se altera.

A excreção urinária do princípio ativo ocorreu em 72 horas, sendo que aproximadamente 10% da dose administrada foi excretada na forma inalterada, tanto para **Cicladol®** quanto para 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 Antônio
CEP: 04717-004 São Paulo-SP
Telefone: 11 3095-2300
Fax: 11 3095-2350



A betaciclodextrina após administração oral não foi encontrada no plasma nem na urina. A ciclodextrina é metabolizada no cólon pela microflora bacteriana em dextrina, maltose e glicose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao piroxicam ou a qualquer outro componente da fórmula;
- Histórico de úlcera, hemorragia ou perfuração gastrointestinal;
- Pacientes com histórico de alterações gastrointestinais com predisposição para distúrbios hemorrágicos como a colite ulcerativa, doença de Crohn, câncer gastrointestinal ou diverticulite;
- Paciente com úlcera péptica ativa, sangramento gastrointestinal ou distúrbios gastrointestinais inflamatórios, gastrite, dispepsias;
- Gravidez e lactação;
- Crianças;
- Distúrbios hepáticos e renais graves, insuficiência cardíaca moderada ou grave, hipertensão arterial grave, doença arterial grave, alterações graves nas células sanguíneas, presença de diátese hemorrágica;
- Histórico de reação alérgica grave a medicamentos de qualquer tipo, especialmente reações cutâneas tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
- Histórico de reações cutâneas prévias (independentemente da severidade) ao piroxicam, outros AINEs e outros medicamentos.

O uso concomitante com outros anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo inibidores da COX-2 e ácido acetilsalicílico, em doses analgésicas, e anticoagulantes é contraindicado.

Existe a possibilidade de "sensibilidade" cruzada com o ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O produto não deve ser administrado se o ácido acetilsalicílico ou outros AINEs causa sintomas de asma, rinite, pólipos nasais, angioedema e urticária no paciente.

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.

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



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

Uso em Pediatria: Não existe ainda experiência suficiente estabelecendo as indicações e posologia do medicamento para crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O benefício clínico e a tolerabilidade do tratamento devem ser reavaliados periodicamente e o tratamento deve ser interrompido imediatamente aos primeiros sinais de reações cutâneas ou problemas gastrointestinais importantes.

Problemas gastrointestinais, risco de ulceração, sangramento e perfuração gastrointestinal

Os AINEs, incluindo o piroxicam, podem causar graves eventos adversos gastrointestinais, incluindo ulceração, sangramento e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que podem ser fatais. Estes eventos adversos sérios podem ocorrer a qualquer momento, com ou sem sintomas de advertência, em pacientes que tomam AINEs.

A exposição ao AINE, tanto a curto como a longo prazo, implica em um risco aumentado de eventos gastrointestinais graves. Evidências de estudos observacionais sugere que o uso de piroxicam, comparado a outros AINEs, pode estar associado com um risco aumentado de toxicidade gastrointestinal grave.

Pacientes com fatores de risco para eventos gastrointestinais graves devem ser tratados com piroxicam somente após uma avaliação cuidadosa.

A possível necessidade de terapia combinada com agentes gastroprotetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser cuidadosamente avaliada.

Complicações gastrointestinais sérias - identificação das pessoas em risco

O risco de desenvolver complicações gastrointestinais graves aumenta com a idade. Idade acima de 70 anos está associada com um risco aumentado de complicações. Administração para pacientes com mais de 80 anos deve ser evitada.

Os pacientes que recebem tratamento concomitante com corticosteroides orais, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), ou fármacos antiagregantes plaquetários, como a aspirina em baixas doses, têm um risco aumentado de CHIESI FARMACÉUTICA 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



complicações gastrointestinais graves. Como com outros AINEs, piroxicam em associação com agentes gastroprotetores (ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerado nestes pacientes.

Pacientes e médicos devem prestar atenção aos sinais e sintomas de úlcera e / ou hemorragia gastrointestinal durante o tratamento com piroxicam. Os pacientes devem ser orientados a relatar quaisquer sintomas abdominais novos ou incomuns que podem ocorrer durante o tratamento. Se, no decurso do tratamento ocorrer suspeita de complicações gastrointestinais, o uso do piroxicam deverá ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser submetido a uma avaliação aprofundada do quadro clínico e tratamento alternativo deve ser iniciado.

Problemas cardiovasculares e cerebrovasculares

Um controle adequado e orientações são necessários para pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva, pois no tratamento com AINEs foram relatados retenção de líquidos e edema.

Os ensaios clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos prolongados) pode estar associado com risco um pouco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir um risco semelhante durante o uso de piroxicam betaciclodextrina.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquêmica do coração diagnosticada, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular somente devem ser tratados com piroxicam após cuidadosa avaliação. O mesmo cuidado deve ser tomado antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

O piroxicam diminui a agregação plaquetária e aumenta o tempo de coagulação. Este efeito deve ser considerado se exames de sangue são realizados e se o paciente está sendo tratado com outras substâncias inibidoras da agregação plaquetária.

Os pacientes nos quais a função renal é prejudicada, devem ser monitorados periodicamente, pois a inibição da síntese de prostaglandinas causada por piroxicam pode levar a uma séria diminuição na perfusão renal, que pode resultar em insuficiência renal aguda. Neste sentido, os pacientes idosos e pacientes em tratamento com diuréticos devem ser considerados grupos de risco.

Pacientes com Insuficiência Renal:

Há relatos de elevação reversível de ureia, nitrogênio e creatinina sanguínea com uso de AINEs.

Raramente, tem sido reportado casos de nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica com uso de AINES.

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

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



pacientes, a administração de AINEs pode precipitar descompensação renal evidente, reversível após a suspensão do tratamento. 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.

Piroxicam betaciclodextrina deve ser usado com precaução em pacientes com desidratação significante ou nefropatia.

Outros:

Devido à interação da droga com o metabolismo do ácido araquidônico, em indivíduos asmáticos ou suscetíveis a crises de asma podem surgir, eventualmente, broncoespasmo, choque e outras doenças alérgicas.

Como algumas alterações oculares foram observadas durante a terapia com AINEs, é recomendado, em casos de tratamento prolongado, realizar exames oftálmicos periódicos. Frequentemente também devem ser verificados os níveis de glicemia em pacientes diabéticos e o tempo de protrombina em indivíduos realizando anticoagulação concomitante com derivados da varfarina.

Reações cutâneas

Reações cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) tem sido reportada com o uso de piroxicam. Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto para reações cutâneas. O risco maior de ocorrência da Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica é nas primeiras semanas de tratamento. O medicamento deve ser descontinuado se ocorrerem sinais e sintomas de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (progressivo rash cutâneo geralmente com bolhas e lesões na mucosa, por exemplo). O melhor resultado no gerenciamento da Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica ocorre quando o diagnóstico é precoce e a descontinuação do tratamento é imediata. A descontinuação precoce é associada com melhor prognóstico. O medicamento não deve ser administrado novamente nos pacientes que desenvolverem Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com uso de **Cycladol®**.

Os comprimidos de **Cycladol®** contém lactose: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de galactose-lactose não devem utilizar este medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Cycladol® pode alterar o estado de alerta a ponto de comprometer a capacidade de dirigir veículos ou realizar atividades que requerem rápido reflexo. Como olhos inchados, visão turva e irritação nos olhos tem sido reportados pelo uso de piroxicam, pacientes devem ser avisados para terem cuidados ao realizar estas atividades. Mesmo

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



que exames oftálmicos de rotina não demonstrarem evidências de mudanças oculares, tais exames devem ser realizados se houver desenvolvimento dos sintomas.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Efeitos sobre fertilidade: a utilização de piroxicam, como qualquer medicamento inibidor da síntese de prostaglandina e cicloxigenase, não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar. A administração de piroxicam deverá ser interrompida em mulheres que têm problemas de fertilidade ou estão sob investigação de fertilidade.

Uso durante a Gravidez:

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

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

Anti-inflamatórios não hormonais são também conhecidos como indutores do fechamento do *ductus arteriosus* em crianças e por isso, o uso no último trimestre de gravidez é contraindicado. AINE não deve ser administrado durante os dois primeiros trimestres de gravidez ou durante o parto a menos que os potenciais benefícios para a paciente sejam superiores aos potenciais riscos para o feto.

Lactação: **Cicladol®** não é recomendado para uso por lactantes uma vez que sua segurança clínica ainda não foi estabelecida para estes casos. Estudo preliminar demonstrou que o piroxicam pode ser encontrado no leite materno numa concentração de aproximadamente 1% a 3% da concentração encontrada no plasma da mãe.

Não houve acúmulo de piroxicam no leite em comparação ao plasma em tratamento de até 52 dias de duração.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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



Ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES): a utilização de piroxicam com ácido acetilsalicílico ou outros AINES deve ser evitada, pois os dados disponíveis não mostram que essas combinações produzem maior efeito do que a melhoria obtida com piroxicam sozinho, além disso, a possibilidade de reações adversas é maior. Estudos em humanos demonstraram que o uso concomitante de piroxicam e ácido acetilsalicílico reduz a concentração plasmática de piroxicam em cerca de 80% do normal.

Corticosteroide: pode aumentar o risco de úlcera, sangramento gastrointestinal.

Anticoagulantes: os anti-inflamatórios não hormonais, incluindo o piroxicam, podem potencializar o efeito dos anticoagulantes. Portanto, o uso associado de **Cicladol®** com anticoagulantes, como a varfarina, deve ser evitado.

Como ocorre com outros anti-inflamatórios não hormonais, o fármaco reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de coagulação; esta eventualidade deve ser lembrada ao se efetuar os testes hematológicos e exige vigilância se o paciente estiver sob tratamento simultâneo com fármacos que inibem a agregação plaquetária.

Antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.

Diuréticos, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: os AINES podem causar retenção de sódio, potássio e líquidos e podem interferir com ação natriurética de agentes diuréticos. Estes fatores devem ser considerados em pacientes com função cardíaca comprometida e hipertensão para evitar uma possível piora dessas condições.

Piroxicam pode reduzir o efeito dos diuréticos e provavelmente de outros anti-hipertensivos. Em alguns pacientes com função renal diminuída (ex. pacientes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a coadministração de um inibidor da ECA ou antagonista da angiotensina II e agentes que inibem o sistema de cicloxigenase, pode levar para uma deterioração da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Estas interações devem ser consideradas em pacientes que utilizam piroxicam em associação com inibidores da ECA ou antagonistas da angiotensina II. Assim, a associação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados, a função renal monitorada após o início da terapêutica concomitante.

Em caso de ingestão simultânea de medicamentos contendo potássio ou diuréticos que causam retenção de potássio, há um risco adicional de um aumento da concentração de potássio sérico (hipercalemia).

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



Lítio: há relatos que os AINEs, incluindo piroxicam, aumentem a concentração plasmática de lítio no estado de equilíbrio e é necessária a monitorização ao iniciar, ajustar ou interromper o tratamento com piroxicam betaciclodextrina.

Antiácidos: administração concomitante de piroxicam betaciclodextrina e antiácidos não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas de piroxicam.

Glicosídeos cardíacos (digoxina ou digitoxina): AINEs podem exacerbar falência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeo cardíaco. O uso concomitante de piroxicam betaciclodextrina com digoxina ou digitoxina não afeta a concentração plasmática dos medicamentos.

Fármaco altamente ligante proteico: o produto é altamente ligado às proteínas e por isso o deslocamento de outros fármacos ligantes proteicos é esperado. Pacientes recebendo piroxicam com outros fármacos ligantes proteicos devem se monitorados para avaliar a necessidade de ajuste de dose.

Cimetidina: há evidência que um leve, porém significante aumento na absorção de piroxicam possa ocorrer após a administração de cimetidina, sem significante aumento na constante de eliminação ou meia vida. É improvável que este pequeno aumento na absorção seja clinicamente significativo.

Ciclosporina e tacrolimo: possível aumento no risco de nefrotoxicidade pode ocorrer quando AINES são administrados com ciclosporina ou tacrolimo.

O uso de álcool deve ser evitado.

O piroxicam pode diminuir a eficácia dos dispositivos intrauterinos.

Não é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais concomitantemente com quinolonas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

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

Desde que seguidos os cuidados de conservação, o prazo de validade de **Cicladol®** é de 24 meses, a contar da data de fabricação (vide embalagem externa).

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



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.

Os comprimidos de **Cicladol®** tem formato sextavado, apresentam sulco para partição e cor amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos - 1 comprimido uma vez ao dia (a cada 24 horas).

O limite máximo diário de administração recomendado é 20 mg.

Uso Geriátrico:

A administração de anti-inflamatórios em pacientes idosos aumenta o risco de reações adversas gastrointestinais. Assim, caso seja necessária sua administração, avaliar a possibilidade de utilizar a metade da dose diária recomendada e reduzir o período de tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): não reportadas até o momento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): anemia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anorexia, hiperglicemias, tontura, dor de cabeça, sonolência, vertigem, zumbido, desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, desconforto ou dor epigástrica, flatulência, náusea, vômito, indigestão, erupção cutânea, prurido, edema, aumento nas transaminases, aumento no peso.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): hipoglicemias, visão borrada, palpitações, estomatite.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): nefrite intersticial, necrose papilar renal, síndrome nefrótica, falência renal.

Reação muito rara (< 1/10.000): reações adversas cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Reações cuja frequência é desconhecida: anemia aplástica, anemia hemolítica, doença do soro, anafilaxia, retenção de líquidos, depressão, sonhos anormais, alucinações,
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



insonia, estado confusional, alterações de humor, nervosismo, parestesia, irritação nos olhos, inchaço nos olhos, deficiência auditiva, hipertensão, vasculite, dispneia, broncoespasmo, epistaxe, gastrite, sangramente gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, melena, hematemese, úlcera péptica, pancreatite, boca seca, icterícia, hepatite, alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, onicólise, reação de fotosensibilidade, urticária, reações vesículo-bolhosas, púrpura não trombocitopênica, glomerulonefrite, mal estar, diminuição do peso, aumento da fosfatase alcalina, anticorpo antinuclear positivo, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito.

O tratamento com AINEs têm sido associado com edema, hipertensão e insuficiência cardíaca. A possibilidade de surgimento de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes idosos ou naqueles com compromedimento da função cardíaca deve ser considerada. Os ensaios clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento prolongado) pode estar associado com risco um pouco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

Em casos 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 mais comuns de uma superdosagem são dor de cabeça, vômitos, sonolência, tonturas e síncope.

Em caso de superdosagem, fazer tratamento sintomático e de apoio: o uso de carvão ativado pode reduzir a absorção de piroxicam betaciclodextrina.

Não há estudos realizados até o momento, mas provavelmente a hemodiálise não é útil para facilitar a eliminação de piroxicam, pois a droga apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registrado e Fabricado por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

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

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



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

Reg. M.S.: 1.0058.0097 - Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki - CRF-SP nº 12.448

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 114525

www.chiesi.com.br

Embalado por:

CHIESI Farmacêutica Ltda.

Ou:

Blisfarma Indústria e Comércio de Embalagens Ltda

Avenida Itaboraí, 1425, Bosque da Saúde – São Paulo – SP

Venda sob prescrição médica

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx.



CICLADOL_COM_100580097_VPS4

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



Anexo B

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	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/3/2013	0238014135	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	Adequação a RDC 47/09	VP2/VPS2	5 e 10 comprimidos
10/9/2013	0761607134	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	Dizeres Legais	VP3/VPS3	5 e 10 comprimidos



Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
22/05/2014	A ser gerado	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	<ul style="list-style-type: none">• O que devo saber antes de usar este medicamento?• Quais são os males que este medicamento pode me causar?• Advertências e precauções• Interações medicamentosas• Reações adversas	VP4/VPS4	5 e 10 comprimidos