Wyeth

Feldene®
piroxicam

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Feldene®
Nome genérico: piroxicam

APRESENTAÇÃO

Feldene® 20 mg em embalagem contendo 10 supositórios.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA RETAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada supositório de Feldene® 20 mg contém o equivalente a 20 mg de piroxicam.
Excipientes: galato de propila, cera microcristalina e base para supositório.

Wyeth

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Feldene® (piroxicam) supositório é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), indicado para uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória e/ou analgésica, tais como: artrite reumatoide, osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa), espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dor pós-operatória e pós-traumática e para o tratamento da dismenorreia primária em pacientes com 18 anos ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A tolerabilidade local, segurança e eficácia do meloxicam supositórios de 15 mg foram comparados com piroxicam 20 mg supositórios ao longo de um período de 3 semanas em um estudo randomizado em pacientes com osteoartrite. Os pacientes foram randomizados 2:1 para receber meloxicam (n = 216) ou piroxicam (n = 109). Mais de 90% de pacientes e pesquisadores avaliaram a tolerabilidade local de ambos os tratamentos como boa ou muito boa (endpoint primário). Não houve diferença significativa entre os grupos. A eficácia global foi relatada por cerca de 80% dos pacientes em ambos os grupos para ser bom ou muito bom.

Um segundo estudo que avaliou a eficácia de supositórios de piroxicam 20 mg, administrada uma vez ao dia durante 4 semanas, incluiu 96 pacientes que sofrem de osteoartrite e 20 pacientes que sofrem de artrite reumatoide. Os escores dos parâmetros medidos (dor, inchaço, limitação de movimento) diminuíram significativamente 2 e 4 semanas após o início da terapia. A autoavaliação da dor e rigidez dos pacientes também melhoraram significativamente durante o estudo. Avaliação global da eficácia e tolerância foi excelente ou bom em mais de 80% dos pacientes.

Em dor pós-operatória, o piroxicam foi avaliado em um estudo que incluiu um grupo de 51 pacientes submetidos a procedimento cirúrgico ortopédico (reconstrução ligamentar, osteotomia tibial e substituição total de joelho) dos quais 26 receberam piroxicam (40 mg IM seguidos de 20 mg via retal, oral ou IM diariamente) e 25 placebo por período máximo de 6 dias. Os pacientes poderiam solicitar analgesia suplementar se necessário durante o período. Todos os pacientes receberam no dia 1 pós-cirurgia piroxicam 40 mg por via oral, retal ou IM sendo que nos demais dias (2, 3 e, se necessário, 4 e 5) doses complementares de piroxicam ou placebo pela manhã. O grupo tratado com piroxicam apresentou maior eficácia que o placebo tanto em relação a controle de dor, como inchaço e movimentação precoce.

Outro estudo sobre eficácia de piroxicam supositório em dor pós-operatória avaliou de forma aberta e não randomizada 30 pacientes submetidas à perineoplastia. Todas as pacientes incluídas apresentavam dor de moderada a forte intensidade e a posologia de piroxicam foi de 40 mg (1 supositório de 12 em 12 horas) nos dias 1 e 2 e 20 mg (1 supositório ao dia) nos dias 3, 4 e 5. Observou-se a partir da 7ª hora redução significativa da dor em relação ao escore de dor basal ($p<0,01$). Ao final do período de observação, 10% das pacientes persistiam com edema local leve, 96,7% urinaram espontaneamente logo após a retirada da sonda vesical e a avaliação clínica global foi considerada ótima ou boa em 94% dos casos.

Em dismenorreia primaria foi realizado estudo em 26 mulheres com idades entre 18 e 44 anos randomizado e comparativo entre piroxicam 20 mg por via retal (n=7), placebo (n=6) ou naproxeno sódico 550 mg via retal (n=7). O piroxicam demonstrou maior eficácia no controle da dor e sintomas relacionados à dismenorreia quando comparado tanto a placebo quanto a naproxeno.

O piroxicam por via retal também foi avaliado em um trabalho envolvendo 33 pacientes para uma série de doenças reumáticas, inflamatórias e articulares degenerativas (poliarterite crônica, espondilite anquilosante, pseudo-poliarterite rizomélica osteoartrite de joelho, artrite gotosa incluindo gota aguda, periarterite escápulo-humeral, patologia de disco intervertebral) incluindo quem utilizou piroxicam nas doses de 30 mg ou 40 mg. Seu efeito anti-inflamatório e analgésico foi observado em todos os casos com maior resposta nos pacientes com artrite gotosa aguda. Neste mesmo estudo foi realizada avaliação farmacocinética com comparação de dados históricos relativos à apresentação oral de piroxicam evidenciando concentrações séricas semelhantes nas 2 apresentações (oral e supositórios).

Wyeth

Estudos de farmacocinética também foram realizados e evidenciaram concentrações plasmáticas semelhantes entre as 2 apresentações (oral e retal).

Referências

1. Carrabba M.; Paresce E.; Angelini M.; Galanti A.; Marini M.G.; Cigarini P. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind, randomized, multicentre study. Current Medical Research and Opinion. 1995, v. 13, n. 6, p. 343-355.
2. Heynen G, Dessain P: Piroxicam suppositories for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: an open multicentre study in 116 patients; Eur J Rheumatol Inflamm. 1983;6(1):134-8
3. Bastos AC, Ramos LO e Bagnoli VR. Piroxicam Supositório no Pós-Operatório de Perineoplastia.J Bras Ginecol 1986; 96(7): 363-368.
4. Costa S, Mioli M, Ravaioli R et al. Prostaglandin Synthetase PiroxicamBeta-Cyclodextrin In The Treatment Of Primary Dismenorrhea. Curr Ther Res 1987; 42(1): 156-164.
5. Neuman M. A Clinical And Pharmacokinetic Study of Piroxicam Administered as Rectal Suppository. Drug Expert Clin Res 1981; 7(1): 15-24.
6. Schiantarelli P, Acerbi D, Bovis G. Some Pharmacokinetic Properties and Bioavailability by Oral and Rectal Route of Piroxicam in Rodents and in Man. Drug Res 1981; 31(1): 92-97.
7. Michotte Y, Van Klaveren HP, Detaevenier MR et al. Bioequivalence of Two Formulations of Piroxicam. Drug Res 1991; 41(1): 244-246.

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:

- inibição da síntese de prostanoides, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclooxigenase;
- inibição da agregação dos neutrófilos;
- inibição da migração das células polimorfonucleares e monócitos para a área de inflamação;
- inibição da liberação de enzimas lisossomais de leucócitos estimulados;
- inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo;
- redução da produção do fator reumatoide sistêmico e do fluido sinovial em pacientes com artrite 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 ou retal. Concentrações plasmáticas estáveis são mantidas durante o dia com apenas uma administração diária. Tratamento contínuo com 20 mg/dia, durante um ano, produz níveis sanguíneos similares aos observados depois de alcançado o steady state.

As concentrações plasmáticas do fármaco são proporcionais nas doses de 10 mg e 20 mg e geralmente alcançam o pico dentro de 3 a 5 horas após a administração. A maioria dos pacientes alcançou o steady state dos níveis plasmáticos dentro de 7 a 12 dias.

O tratamento com dose de ataque de 40 mg/dia nos primeiros 2 dias, seguida de 20 mg/dia nos dias subsequentes, permite uma alta porcentagem de alcance (aproximadamente 76%) dos níveis de steady state imediatamente após a segunda dose. Os níveis de steady state, a área sob a curva e a meia-vida de eliminação são similares aos obtidos após administração de 20 mg diários.

Metabolismo e Eliminação
O piroxicam é extensamente metabolizado, sendo que menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada na urina e nas fezes. O metabolismo do piroxicam é predominantemente mediado via citocromo P450 CYP2C9 no fígado. Uma importante via metabólica é a hidroxilação do anel piridil do piroxicam, seguida por conjugação com ácido glicurônico e eliminação urinária. O tempo de meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas no homem.

O piroxicam deve ser administrado com cautela a pacientes com conhecida ou suspeita de deficiência metabolizadores fracos de CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do clearance metabólico (vide o item 5 Advertências e Precauções – Metabolizadores Fracos dos Substratos CYP2C9).

Farmacogenética
A atividade de CYP2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos como os polimorfismos CYP2C9*2 e CYP2C9*3. Dados limitados de dois relatórios publicados mostraram que os pacientes com genótipos CYP2C9*1/*2 heterozigótico (n=9), CYP2C9*1/*3 heterozigótico (n=9) e CYP2C9*3/*3 homozigótico (n=1) mostraram níveis sistêmicos de piroxicam 1,7, 1,7 e 5,3 mais altos, respectivamente, que os pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17, genótipo metabolizador normal) após a administração de uma dose oral única. Os valores médios da meia-vida de eliminação de piroxicam dos pacientes com genótipos CYP2C9*1/*3 (n=9) e CYP2C9*3/*3 (n=1) foram 1,7 e 8,8 vezes maiores que dos pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17). Estima-se que a frequência do genótipo homozigótico *3/*3 seja de 0% a 5,7% em vários grupos étnicos.

Dados de Segurança Pré-clínicos
Estudos de toxicidade subagudos e crônicos foram realizados com ratos, camundongos, cães e macacos, usando doses que variavam de 0,3 mg/kg/dia a 25 mg/kg/dia. A última dose é aproximadamente 90 vezes a dose recomendada para humanos. A única patologia observada foi caracteristicamente associada com a toxicidade em animais por AINEs; isto é, necrose papilar renal e lesão gastrintestinal. No que diz respeito a essas últimas, os macacos mostraram-se os mais resistentes para tais efeitos, enquanto os cães, os mais sensíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Feldene® é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrintestinais.
- Pacientes com úlcera péptica ativa.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piroxicam ou a outros componentes da fórmula. Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs. Feldene® não pode ser administrado a pacientes que desenvolveram os sintomas de asma, pólipo nasal, angioedema ou urticária, induzidos pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- No tratamento da dor no perioperatório de cirurgia para revascularização do miocárdio (CRM).
- Pacientes com insuficiência renal e hepática grave.
- Pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Feldene® supositório não deve ser usado em pacientes com qualquer lesão inflamatória do reto e do ânus ou em pacientes com história recente de sangramento anal ou retal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Wyeth

Deve-se evitar o uso concomitante de piroxicam com AINEs sistêmicos não-ácido acetilsalicíclico, incluindo os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2). O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras e sangramento gastrintestinais.

Efeitos Cardiovasculares
Os AINEs podem causar o aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. O aumento relativo deste risco parece ser semelhante naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV. Contudo, pacientes com doença CV conhecida ou fatores de risco CV podem estar sob risco maior em termos de incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. A fim de minimizar o risco potencial de eventos adversos CV em pacientes tratados com piroxicam, deve-se utilizar a menor dose eficaz e o tratamento deve ser feito no menor tempo possível. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados dos sinais e/ou sintomas da toxicidade CV grave e da conduta caso ocorram (vide item 4. Contraindicações).

Hipertensão
Assim como todos os AINEs, piroxicam pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, ambos podendo contribuir para o aumento da incidência de eventos CV. Os AINEs, incluindo piroxicam, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada durante o início do tratamento e durante todo o curso do tratamento com piroxicam.

Retenção de Líquido e Edema
Assim como com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, foi observada retenção de líquido e edema em alguns pacientes recebendo AINEs, incluindo piroxicam. Portanto o piroxicam deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e outras condições que predisponham, ou piorem pela retenção de líquidos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos Gastrintestinais (GI)
Os AINEs, incluindo piroxicam, podem causar reações adversas gastrintestinais (GI) graves incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal. A administração de doses superiores a 20 mg por dia leva a um aumento do risco de efeitos colaterais gastrintestinais. Evidências de estudos observacionais sugerem que piroxicam pode estar associado com alto risco de toxicidade gastrintestinal grave, em relação a outros AINEs. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal durante o tratamento com piroxicam, o uso do medicamento deve ser interrompido. Os pacientes com maior risco de desenvolverem este tipo de complicação gastrintestinal com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes utilizando concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetários (como o ácido acetilsalicílico), inibidores seletivos de recaptação da serotonina, pacientes que ingiram álcool ou pacientes com história anterior ou ativa de doença gastrintestinal, como ulceração, sangramento gastrintestinal ou condições inflamatórias. Portanto, piroxicam 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 prostaglandina renal que serve para manter a perfusão renal em pacientes com fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo diminuído. Nesses, a administração de AINEs pode precipitar descompensação renal evidente, que é tipicamente seguida de recuperação para o estado de pré-tratamento após a descontinuação da terapia com AINE. Pacientes sob maiores riscos são aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal aparente. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados enquanto estiverem sendo tratados com AINEs.

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com piroxicam em pacientes com desidratação grave. Também se deve ter cautela em pacientes com disfunção renal (vide item 4. Contraindicações).

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

O piroxicam não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal grave.

Efeitos Hepáticos
O piroxicam pode causar hepatite fatal e icterícia. Apesar de tais reações serem raras, se testes anormais de função hepática persistirem ou piorarem, se sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática surgirem, ou se manifestações sistêmicas ocorrerem (ex. eosinofilia, rash cutâneo, etc.), o uso de piroxicam deverá ser descontinuado.

O piroxicam não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave.

Reações Cutâneas
Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo piroxicam, reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS), dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Os pacientes parecem estar sob maior risco de desenvolverem estas reações no início do tratamento; o início da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O piroxicam deve ser descontinuado ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesão da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Efeitos Oftalmológicos
Devido aos relatos de alterações oculares encontradas com AINEs, é recomendado que pacientes que desenvolvem queixas visuais durante o tratamento com piroxicam, façam avaliação oftalmológica.

Metabolizadores Lentos dos Substratos CYP2C9
Pacientes comprovadamente ou suspeitos de serem metabolizadores lentos de CYP2C9 com base em história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9 devem receber piroxicam com cautela, pois tais pacientes podem ter níveis plasmáticos anormalmente altos devido ao menor clearance metabólico. (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Farmacogenética).

Uso com Anticoagulantes Orais
O uso concomitante de AINEs, incluindo piroxicam, com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento gastrintestinal e não gastrintestinal e, deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (p. ex., apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Fertilidade, Gravidez e Lactação

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

Gravidez
Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em testes com animais, o uso de piroxicam durante a gravidez não é recomendado. O piroxicam inibe a síntese e liberação das prostaglandinas através de uma inibição reversível da enzima ciclooxigenase. Este efeito, assim como ocorre com outros AINEs, foi associado a uma incidência maior de distocia e prolongamento do trabalho de parto em animais quando o fármaco é administrado até o final da gravidez. AINEs também podem induzir ao fechamento prematuro do ducto arterioso em crianças. Portanto, o piroxicam deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrâmnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando piroxicam devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

Wyeth

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.

Primeiro e segundo trimestre de gravidez**: Feldene® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**
Terceiro trimestre de gravidez: **Feldene® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Lactação
A presença de piroxicam no leite materno foi verificada durante o tratamento inicial e o de longa duração (52 dias). A concentração de piroxicam no leite materno é aproximadamente 1% a 3% a do plasma materno. Durante o tratamento, não houve acúmulo de piroxicam no leite em comparação ao plasma. O piroxicam não é recomendado a mães que amamentam, pois a segurança clínica ainda não foi estabelecida.

Efeito na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas
O efeito de piroxicam sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi estudado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ácido acetilsalicílico: assim como outros AINEs, o uso de piroxicam em associação ao ácido acetilsalicílico, ou o uso concomitante de dois AINEs, não é recomendado, pois não existem dados adequados para se demonstrar que a combinação produza maior eficácia do que aquela atingida com o fármaco em separado, e o potencial para reações adversas é aumentado.

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

O piroxicam interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença CV com ácido acetilsalicílico.

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

O piroxicam, assim como ocorre com outros AINEs, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Este efeito deve ser levado em conta sempre que o tempo de sangramento for avaliado.

Antiácidos: o uso concomitante de antiácidos não interfere com os níveis plasmáticos de piroxicam.

Anti-hipertensivos incluindo os diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores: os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores. Em pacientes com comprometimento da função renal (por ex., pacientes desidratados ou idosos com a função renal comprometida), a coadministração de inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos com inibidores da ciclooxigenase, pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível.

A ocorrência destas interações deve ser considerada em pacientes sob administração de piroxicam com inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos. Portanto, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se avaliar a necessidade de monitoramento da função renal no início do tratamento concomitante e periodicamente.

glicosídeos cardíacos (digoxina e digitoxina): os AINES podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular (TGF) e aumentar os níveis de glicosídeos plasmáticos. O uso concomitante de digoxina ou digitoxina não afeta a concentração plasmática de piroxicam nem da digitoxina ou da digoxina.

cimetidina: resultados de dois estudos mostraram um pequeno aumento na absorção de piroxicam após administração de cimetidina, mas não houve alteração significativa nos parâmetros de eliminação. A cimetidina aumenta a área sob a curva ($AUC_{0\text{-}120h}$) e Cmáx de piroxicam em aproximadamente 13% a 15%. Não houve diferença significativa nas constantes de eliminação e na meia-vida. O pequeno mas significativo aumento na absorção não é considerado clinicamente significativo.

colestiramina: colestiramina mostrou aumentar o clearance oral e diminuir a meia-vida do piroxicam. Para diminuir esta interação, é prudente administrar piroxicam pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de administrar a colestiramina.

corticosteroides: aumento do risco de ulceração gastrintestinal ou sangramento.

ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

lítio e outros agentes ligantes a proteínas: piroxicam possui alta ligação proteica e, assim, pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas. O médico deve estar atento para alterações na posologia quando administrar piroxicam a pacientes recebendo fármacos de alta ligação proteica. Foi relatado que AINEs, incluindo piroxicam, aumentam o steady state dos níveis plasmáticos do lítio. É recomendável que esses níveis sejam monitorados quando a terapia com piroxicam for iniciada, ajustada ou descontinuada.

metotrexato: quando o metotrexato for administrado concomitantemente com AINEs, incluindo piroxicam, os AINEs podem diminuir a eliminação do metotrexato, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato. Recomenda-se cuidado, especialmente em pacientes recebendo altas doses de metotrexato.

tacrolimo: possibilidade de aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são coadministrados com tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Feldene® supositório deve ser conservado em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz e da umidade e pode ser utilizado por 24 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.
Características físicas e organolépticas: supositório com formato de torpedo branco a quase branco, uniforme.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose eficaz para o controle dos sintomas no menor tempo de tratamento possível.

A dosagem de Feldene® deve obedecer a recomendação para cada indicação do produto, entretanto, Feldene® não deve ser utilizado por mais de 14 dias para tratamentos em condições agudas.

Artrite reumatoide, osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa) e espondilite anquilosante: A dose inicial recomendada é de 20 mg ao dia, em dose única. A maioria dos pacientes pode ser mantida com 20 mg ao dia. (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrintestinais).

Gota aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Feldene® 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).

Wyeth

Iniciar a terapia com uma única dose de 40 mg ao dia, seguida nos próximos 4 a 6 dias por 40 mg/dia, em dose única ou fracionada.

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

Distúrbios musculoesqueléticos agudos: Devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Feldene® 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 a terapia com 40 mg ao dia, nos primeiros 2 dias, em dose única ou fracionada. Para os 7 a 14 dias restantes, a dose deve ser reduzida para 20 mg ao dia.

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

Dismenorreia primária aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrintestinal (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções), Feldene® 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). O tratamento da dismenorreia primária é iniciado assim que surgirem os sintomas, com a dose inicial recomendada de 40 mg em dose única diária nos dois primeiros dias. O tratamento pode continuar com 20 mg/dia em dose única diária por 1 ou 3 dias se necessário.

Dose Omitida: Caso o paciente se esqueça de usar Feldene® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de usar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e usar a próxima. Neste caso, o paciente não deve usar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido.

Modo de Usar
Para cada indicação, a dosagem de Feldene® supositório, quando usado isoladamente, é idêntica à dosagem de Feldene® cápsula. Feldene® supositório é uma via alternativa de administração para médicos que desejam prescrevê-lo a determinados pacientes ou para pacientes que preferem esta forma farmacêutica.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

O piroxicam em geral é bem tolerado. Sintomas 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, administrados em doses diárias únicas ou fracionadas, são significantemente menos irritantes ao trato gastrintestinal que o ácido acetilsalicílico.

Classe de sistema de órgãos	**Muito comum ≥1/10**	**Comum ≥1/100 a <1/10**	**Incomum ≥1/1.000 a <1/100**	**Raro ≥1/10.000 a <1.000**	**Muito raro <1/10.000**	**Desconhecido (não se pode estimar com os dados disponíveis)**
Distúrbios dos sistemas linfático e circulatório		Anemia Eosinofilia Leucopenia Trombocitopenia				Anemia aplástica Anemia hemolítica

Wyeth

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1.000	Muito raro <1/10.000	Desconhecido (não se pode estimar com os dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico						Anafilaxia "Doença do soro"
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Anorexia Hiperglicemia	Hipoglicemia			Retenção de líquidos
Distúrbios psiquiátricos						Depressão Pesadelos Alucinações Insônia Confusão mental Alterações de humor Irritação
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura Cefaleia Sonolência Vertigem				Parestesia Meningite asséptica
Distúrbios oftálmicos			Visão turva			Irritação ocular Edema nos olhos
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Tinido				Disfunção auditiva
Distúrbios cardíacos			Palpitações			
Distúrbios vasculares						Vasculite Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastinal						Broncoespasmo Dispneia Epistaxe
Distúrbios gastrintestinais		Desconforto abdominal Dor abdominal Constipação Diarreia Desconforto epigástrico Flatulência Náusea Vômitos Indigestão	Estomatite			Reações anorretais, como dor local, ardor, prurido e tenesmo e raros casos de sangramento retal Gastrite Sangramento gastrintestinal (incluindo hematêmese e melena) Pancreatite Perfuração Ulceração
Distúrbios hepatobiliares						Hepatite fatal Icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Prurido Rash cutâneo			Reações adversas cutâneas	Alopecia Angioedema Dermatite

Wyeth

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1.000	Muito raro <1/10.000	Desconhecido (não se pode estimar com os dados disponíveis)
					graves (SCARs) Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) Necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell)	esfoliativa Eritema multiforme Púrpura não trombocitopênica (Henoch-Schoenlein) Onicólise Reações de fotossensibilidade Urticária Reações vesículo-bolhosas (vide item 5. Advertências e Precauções – Reações Cutâneas)
Distúrbios renais e urinários						Síndrome nefrótica Glomerulonefrite Nefrite intersticial Insuficiência renal
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas						Fertilidade feminina diminuída
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Edema (principalmente do tornozelo)				Mal-estar
Exames laboratoriais		Elevações reversíveis de nitrogênio da ureia sanguínea (BUN) Aumento dos níveis de transaminases séricas Aumento de peso	Elevações reversíveis da creatinina			Anticorpos antinucleares ANA positivos Diminuição do peso Diminuições na hemoglobina e hematócrito sem associação evidente com sangramento gastrintestinal

Reações adversas pós-comercialização: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Wyeth

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose aguda com AINEs geralmente se limitam a letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, geralmente reversíveis com medidas de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrintestinal. Podem ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, embora sejam raros (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Cardiovasculares, Hipertensão, Efeitos Gastrintestinais e Efeitos Renais).

Em caso de superdose com piroxicam recomenda-se tratamento sintomático e de suporte. Não há antídotos específicos. Estudos indicam que a administração de carvão ativado pode resultar em uma redução na absorção ou reabsorção do piroxicam, reduzindo assim a quantidade total de fármaco ativo disponível.

Embora não haja estudos até o momento, hemodiálise, provavelmente, não é útil na tentativa de eliminar o piroxicam já que grande porcentagem do fármaco se liga às proteínas plasmáticas.

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

Wyeth

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0386
Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:
FARMEA
Angers – França

Importado por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/10/2020.

FELSUP_19

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo Pfizer

Wyeth®