

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 - NOME DO MEDICAMENTO

Flexar 20 mg/1 ml solução injetável

2 - COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Cada ml da solução injetável contém:

Piroxicam – 20mg

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol – 100 mg/ml

Álcool benzílico – 20 mg/ml

Sódio – 3,18 mg/ml (sob a forma de fosfato monossódico mono-hidratado e de hidróxido de sódio)

Propilenoglicol (E1520)- 400 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 - Indicações Terapêuticas

Flexar está indicado no alívio sintomático da osteoartrose, artrite reumatóide e espondilite anquilosante. Devido ao seu perfil de segurança (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4), piroxicam não é uma opção de primeira linha, no caso de estar indicado um AINE.

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

4.2 - Posologia e Modo de Administração

Posologia

A prescrição de Flexar deve ser iniciada por médicos com experiência na avaliação diagnóstica e tratamento de doentes com doenças reumáticas inflamatórias ou degenerativas.

A dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

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

for considerado necessário continuar o tratamento, este deve ser monitorizado frequentemente.

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

Modo de administração

Administração parentérica por via intramuscular.

4.3 - Contraindicações

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

4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

A exposição de curta e longa duração aos AINEs tem um risco acrescido de efeitos GI graves.

A evidência de estudos observacionais sugere que o piroxicam pode estar associado a um elevado risco de toxicidade gastrointestinal grave, relativamente a outros AINEs.

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

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

Complicações GI graves

Identificação de indivíduos em risco

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

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

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

Reações cutâneas

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à administração de AINEs, (ver secção 4.8.). A evidência de estudos observacionais sugere que o piroxicam pode estar associado a um risco mais elevado de reações cutâneas que outros AINEs não-oxicam. Aparentemente, o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos o aparecimento destas reações ocorre durante o primeiro mês de tratamento. Flexar deve ser interrompido aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões mucosas ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Doentes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal manifesta, devem ser cuidadosamente vigiados, enquanto medicados com AINEs, uma vez que têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema.

Doentes que sofram de perturbações visuais durante a terapêutica com AINEs devem ser submetidos a exame oftalmológico.

Nos idosos o tempo de utilização deste medicamento não deve exceder os 10 dias. Utilizações mais prolongadas requerem estreita vigilância médica.

Os doentes com terreno atópico ou em terapêutica prolongada com Flexar devem ser periodicamente submetidos a monitorização renal, hepática e hematológica.

Flexar contém:

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml de solução injetável, ou seja, é praticamente "isento de sódio".
- 100 mg de etanol (álcool) por 1 ml de solução injetável, equivalente a 2,54 ml de cerveja e a 1,06 ml de vinho. Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo. Para ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia.
- 20 mg de álcool benzílico por 1 ml de solução injetável, pelo que não pode ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos. Pode causar reações tóxicas e reações anafilactóides em crianças até 3 anos de idade.

4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tal como com outros AINEs, a utilização de piroxicam com ácido acetilsalicílico ou a utilização concomitante com outros AINEs, incluindo outras formulações de piroxicam, deve ser evitada, uma vez que a informação disponível não demonstra que essas associações conduzam a um aumento da melhoria do estado clínico, relativamente à utilização de piroxicam isolado. No entanto, aumenta-se o potencial de reações adversas (ver secção 4.4). Estudos em humanos demonstraram que a utilização concomitante de piroxicam e ácido acetilsalicílico reduz a concentração plasmática de piroxicam em cerca de 80%, relativamente ao valor habitual.

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

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

Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina: Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4.).

Sulfamidas: O piroxicam pode levar a um aumento do efeito hipoglicemiante das sulfamidas.

Lítio: O piroxicam pode diminuir a depuração renal de lítio.

Antiepiléticos: Em virtude de estar descrita uma possível interação do ácido acetilsalicílico com alguns antiepilépticos, embora não demonstrada para o piroxicam, aconselha-se precaução na administração concomitante deste com esses grupos de fármacos.

Digoxina: O ácido acetilsalicílico pode elevar os níveis séricos da digoxina, pelo que se recomenda que essa possibilidade seja invocada quando este fármaco é associado com um AINE como, por exemplo, o piroxicam.

Metotrexato: A administração conjunta de ácido acetilsalicílico e de metotrexato, aumenta os riscos de toxicidade deste último, apesar de não estar demonstrado o mesmo efeito com o piroxicam, recomenda-se precaução quando se associam estes dois fármacos.

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

4.6 - Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Embora não haja estudos adequados no Homem, o piroxicam não é teratogénico nos animais de laboratório. Como outros anti-inflamatórios não esteróides, o piroxicam pode causar distócia e prolongar o trabalho de parto. Embora não haja dados até ao momento relativamente ao piroxicam, sabe-se que os inibidores da síntese das prostaglandinas podem exercer reações adversas sobre o sistema cardiovascular fetal (por exemplo, encerramento prematuro do canal arterial). Não se recomenda, por isso, o uso de Flexar durante a gravidez.

Amamentação

Apesar do piroxicam aparecer no leite materno em valores de 1 a 3% da concentração plasmática materna, sujeitando o lactente a uma exposição muito baixa, recomenda-se que o Flexar seja usado com cuidado nas mulheres que amamentam.

4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O piroxicam pode ocasionar tonturas e sonolência, pelo que se deve evitar a condução de veículos e o uso de máquinas perigosas durante a administração deste medicamento.

4.8 - Efeitos indesejáveis

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

Também já foram referidos, raramente, efeitos sob o SNC, tais como tonturas, cefaleias, sonolência, insónia, depressão, nervosismo, alucinações, alterações de humor, confusão mental, parestesias.

Têm sido notificados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca durante o tratamento com AINEs.

Já foram descritas reações de hipersensibilidade dérmica, usualmente sob a forma de eczema e prurido ou, mais raramente, onicólise e alopecia, reações bolhosas incluindo necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson.

Embora raramente, já se registaram reações de hipersensibilidade, tais com anafilaxia, broncospasmo, urticária, angioedema, vasculite e doença do soro.

Também se têm verificado reduções da concentração da hemoglobina e do hematócrito em cerca de 4% dos doentes que receberam piroxicam. Menos frequentemente pode ocorrer anemia, leucopenia, eosinofilia e trombocitopenia. O piroxicam diminui a agregação plaquetária e pode prolongar o tempo de hemorragia.

Têm-se observado alterações nos parâmetros da função hepática, a maior parte das vezes, transitórias, com elevação das transaminases séricas e da bilirrubina. Estão descritas reações hepáticas graves, mas muito raras, incluindo icterícia e hepatite fatal.

Também foram já descritas elevações reversíveis da urémia e da creatininemia, nefrite intersticial aguda com hematúria e proteinúria e, ocasionalmente, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Ocasionalmente, pode surgir no local da injeção uma reação adversa local (sensação de queimadura) ou lesão dos tecidos (formação de abscesso estéril ou necrose do tecido adiposo).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 - Sobredosagem

Se ocorrer uma sobredosagem tem de se considerar a longa semivida do piroxicam. Deve proceder-se à lavagem gástrica ou à indução do vômito. Se o doente estiver comatoso, se houver convulsões ou ausência de refluxo de apreensão, a lavagem gástrica deverá ser feita com tubagem endotraqueal impedindo-se a aspiração do conteúdo gástrico. Deve fazer-se o tratamento sintomático e tomar as medidas para

manter as mais importantes funções vitais. A hemodiálise provavelmente não terá grande utilidade dada a grande ligação do piroxicam às proteínas plasmáticas.

5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 - Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 9.1.6 – Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides. Oxicans.

Código ATC: M01AC01

O piroxicam tem ações farmacológicas semelhantes às dos outros anti-inflamatórios não esteróides. Assim, possui ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Não se conhece, ainda, qual o mecanismo exato que as medeia, mas muitas das suas ações parecem estar ligadas com a inibição da síntese das prostaglandinas. O piroxicam inibe a síntese das prostaglandinas nos tecidos através da inibição da ciclooxigenase, uma enzima que cataliza a formação dos precursores das prostaglandinas (endoperoxidasas) a partir do ácido araquidônico.

Ação anti-inflamatória

Como os salicilados, a ação anti-inflamatória do piroxicam e dos outros anti-inflamatórios não esteróides pode ser devida, em parte, à inibição da síntese e da libertação das prostaglandinas durante a inflamação.

De modo geral, a ação anti-inflamatória dos anti-inflamatórios não esteróides correlaciona-se com a sua capacidade de inibir a síntese das prostaglandinas; contudo, a contribuição relativa deste ou de outros mecanismos de ação continua por determinar. "In vitro", verificou-se, também, que o piroxicam inibe a formação dos superóxidos, o que pode contribuir, também, para o efeito anti-inflamatório. Para igual quantidade de substância, o piroxicam tem uma atividade anti-inflamatória pelo menos 200 vezes mais potente do que a do ácido acetilsalicílico e 30 vezes mais potente do que a da indometacina se reportarmos essa atividade à inibição do eritema induzido pelos raios ultravioletas. Da mesma forma, o piroxicam é tão potente como a indometacina e mais potente do que a fenilbutazona, o naproxeno, o ibuprofeno, o sulindac, a tolmetina ou o ácido acetilsalicílico quanto à capacidade de inibir o edema da pata do rato induzido pela carragenina. Na poliartrite do rato, induzida pelo fator adjuvante, a ação anti-inflamatória do piroxicam é cerca de 15 vezes maior do que a da fenilbutazona.

Efeito analgésico

O efeito analgésico do piroxicam pode resultar da inibição da síntese das prostaglandinas. As prostaglandinas parece que sensibilizam os receptores da dor à estimulação mecânica e à estimulação por mediadores químicos, como a bradicinina e a histamina.

A ação anti-inflamatória dos anti-inflamatórios não esteróides pode também contribuir para a sua ação analgésica. Para quantidades iguais, a ação analgésica do piroxicam "in vitro" é levemente menor do que a indometacina, mas é francamente maior do que a do naproxeno, fenoprofeno, tolmetina, fenilbutazona ou ácido acetilsalicílico.

Efeito antipirético

Embora o mecanismo da ação antipirética do piroxicam não seja conhecido, tem sido sugerido que ele está relacionado, também, com a supressão da síntese das prostaglandinas a nível do sistema nervoso central (provavelmente do hipotálamo). No rato, a ação antipirética de 10 mg/kg de piroxicam é semelhante à de 50 mg/kg do ácido acetilsalicílico.

Efeitos renais

O piroxicam, como todos os outros anti-inflamatórios não esteróides, pode afetar adversamente a função renal. Embora não se conheça o mecanismo pelo qual esta ação adversa se exerce, pensa-se que ela pode estar, também, dependente da inibição da síntese das prostaglandinas.

Relativamente, por exemplo, ao efeito sobre as concentrações séricas de ácido úrico, há trabalhos que relatam uma redução, outros que não referem alterações e outros que apontam aumentos.

Efeitos gastrointestinais

O piroxicam pode causar lesões da mucosa gastrointestinal. A inibição da síntese das prostaglandinas parece ser, uma vez mais, o fator responsável pelo aparecimento dessas lesões.

Efeitos hematológicos

O piroxicam pode inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia. Do mesmo modo que o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides, os efeitos do piroxicam sobre as plaquetas parecem associados à inibição da síntese das prostaglandinas. "In vitro", o piroxicam inibe a agregação plaquetária induzida pelo colagénio. Em indivíduos saudáveis, a administração de 10, 20 ou 40 mg de piroxicam diariamente, durante 2 semanas, deu origem a uma inibição substancial da agregação plaquetária 24 horas após uma dose de 20 ou 40 mg, mas só ao fim de 14 dias após uma dose diária de 10 mg. Para qualquer dos 2 regimes posológicos a inibição da agregação plaquetária durou 2 semanas após a interrupção da terapêutica com o piroxicam.

5.2 - Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O piroxicam é bem absorvido por via oral, apesar da presença de alimentos diminuir a rapidez da absorção, mas não a quantidade absorvida.

Após a administração de uma dose única de 20 mg de piroxicam, o fármaco aparece no plasma dentro de 15-30 min. As concentrações plasmáticas máximas (de 1,5-2 µg/ml) atingem-se em 3-5 horas. Após a administração repetida de uma dose de 20 mg por dia as concentrações plasmáticas atingem os níveis de 3-8 µg/ml. Após a administração de uma mesma dose diária, as concentrações plasmáticas são relativamente estáveis, mas verificando-se uma acumulação substancial. As concentrações plasmáticas necessárias para o efeito analgésico são de 2 µg/ml. A ação anti-inflamatória ótima surge com concentrações plasmáticas da ordem dos 5 µg/ml.

Após administração intramuscular de 20 mg a absorção é rápida, atingindo-se concentrações plasmáticas de 3,2 µg/ml ao fim de 30 minutos. A injeção intramuscular origina concentrações plasmáticas elevadas mais precocemente. A semivida, após injeção intramuscular, é de 58.1 ± 2.3 h e de 60.2 ± 1.5 h, após administração por via oral.

Distribuição

Para concentrações plasmáticas de 5-30 µg/ml, 99% do piroxicam encontram-se ligados às proteínas plasmáticas. Em indivíduos normais, o volume aparente de distribuição é de 0.12-0.14 l/kg. O piroxicam atinge, no líquido sinovial, uma concentração média de 40% da plasmática, com variações interindividuais grandes. Há elementos que indicam que o piroxicam se acumula lentamente na cartilagem. O piroxicam aparece, também, no leite materno, em concentrações à volta de 1% das plasmáticas.

Eliminação

A semivida plasmática é muito longa, situando-se entre 14 e 158 h em indivíduos normais. O valor médio para este parâmetro é de cerca de 50 h.

5.3 - Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicidade subaguda e crónica no rato, murganho, cão e macaco, utilizando doses que variaram entre 0,3 mg/kg/dia e 25 mg/kg/dia. As lesões anátomo-patológicas observadas foram tão só aquelas que caracteristicamente se associam à toxicidade dos AINEs, nomeadamente necrose papilar renal e lesões gastrointestinais. O piroxicam não é teratogénico nos animais de laboratório.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 - Lista dos excipientes

Fosfato monossódico mono-hidratado,
Nicotinamida,
Propilenoglicol (E1520),
Etanol,
Álcool benzílico,
Hidróxido de sódio,
Ácido clorídrico,
Água para preparações injetáveis.

6.2 - Incompatibilidades

São desconhecidas.

6.3 - Prazo de validade

2 anos.

6.4 - Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

6.5- Natureza e conteúdo do recipiente

6 ampolas de vidro neutro (tipo I), cor âmbar, contendo 1 ml de solução injetável.
Embalagens de 6 ampolas.

6.6- Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. Menarini Portugal-Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte
Edifício D. Manuel I – Piso 2A
Rua dos Malhões nº1
2770 – 071 Paço de Arcos
Portugal

8 - NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2065894 – 6 ampolas de 1 ml de solução injetável, 20 mg/1 ml,
ampolas de vidro neutro (tipo I), cor âmbar

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

Data da primeira autorização: 24-02-1992
Data da última renovação: 24-02-2002

10 - DATA DE REVISÃO DO TEXTO